AVIS AU MINISTRE

DE

L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN SEPTEMBRE 2020

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
14 septembre 2020

Québec

Avis transmis au ministre le 14 septembre 2020

TABLE DES MATIÈRES

ADCETRIS[MC] 4
LYMPHOME ANAPLASIQUE À GRANDES CELLULES PRIMITIF CUTANÉ ET MYCOSIS FONGOÏDE *4*

BRENZYS[MC] 19
ARTHRITE IDIOPATHIQUE JUVÉNILE, ARTHRITE PSORIASIQUE ET PSORIASIS EN PLAQUES *19*

CALQUENCE[MC] 29
LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE *29*

GAZYVA[MC] 48

IMBRUVICA[MC] 48

CALQUENCE[MC] 51
LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE RÉFRACTAIRE OU RÉCIDIVANTE *51*

FORXIGA[MC] 65
INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE *65*

IMBRUVICA[MC] 83
LYMPHOME À CELLULES DU MANTEAU *83*

OSNUVO[MC] 85
OSTÉOPOROSE *85*

Les recommandations émises par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux dans le présent avis font suite à des évaluations réalisées par le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ou la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, conformément à leurs mandats respectifs.

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis au ministre le 14 septembre 2020

Veuillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (RLRQ., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

Dr Howard Bergman, directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

Dr Luc Boileau, président-directeur général, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

Mme Lucille Juneau, infirmière directrice adjointe du programme soutien à l'autonomie des personnes âgées – Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec

Mme Michèle Laroche, gestionnaire retraité du réseau de la santé et des services sociaux

Mme Patricia Lefebvre, pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

Mme Pascale Lehoux, titulaire de la Chaire de l'Université de Montréal sur l'innovation responsable en santé

M. Jean Maher, comptable retraité, directeur général adjoint aux opérations Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Dre Maryse Turcotte, directrice des services professionnels par intérim, CHU de Québec – Université Laval

Mme Helen-Maria Vasiliadis, professeure titulaire faculté de médecine et de science de la santé Université de Sherbrooke

Présidente

Dre Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

Membres

Dr David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

Dr Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

Mme Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

M. Martin Darveau, pharmacien, chef adjoint au département de pharmacie, services pharmaceutiques – CHU de Québec – Université Laval

M. Kristian Filion, professeur agrégé au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

Dr Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

Dre Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

Mme Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

Mme Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

Me Thérèse Leroux, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

Dr Jacques Morin, gériatre, chef du département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

Dr Daniel Rizzo, médecin de famille, Médiclinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

D^re Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

Mme Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : cardiologie, chirurgie, hématologie oncologique, pharmacie et radio-oncologie.

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription ou le refus d'inscrire des médicaments sur la *Liste des médicaments* du régime général ainsi que sur la *Liste des médicaments — Établissements* apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers évalués.

ADCETRIS[MC]

Lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané et mycosis fongoïde

Avis transmis au ministre en septembre 2020

Marque de commerce : Adcetris
Dénomination commune : Brentuximab védotine
Fabricant : SeattleGen
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneur : 50 mg

Inscription – Avec conditions

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Adcetris[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de deuxième intention ou plus du lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ou du mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

- en monothérapie, pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) ou du mycosis fongoïde chez les personnes :

  - ayant reçu au moins une thérapie systémique antérieure ou, dans le cas d'un LAGCpc, une radiothérapie ou une thérapie systémique;
    et
  - dont la maladie exprime le CD30;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie ou par l'examen physique.

  Les autorisations sont données pour un maximum de 16 cycles de traitement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Il est à noter que le brentuximab védotine n'est pas autorisé s'il a déjà été administré pour le traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané ou du mycosis fongoïde.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le brentuximab védotine (BV) est un conjugué chimérique anticorps-médicament dirigé contre le CD30, une protéine fréquemment exprimée sur les cellules du LAGCpc et du MF. Il est composé de trois éléments : un anticorps spécifique au CD30 humain, un agent perturbant les microtubules et un segment de liaison clivable par protéase attachant de façon covalente les deux éléments précédents. Il agit en entraînant l'apoptose sélective des cellules tumorales. Le BV est notamment indiqué pour le traitement des patients adultes qui, atteints de LAGCpc ou MF exprimant le CD30, ont subi un traitement systémique antérieur. Il s'agit de la première évaluation de ce médicament par l'INESSS pour le traitement du LAGCpc et du MF.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Les lymphomes cutanés primitifs représentent un groupe hétérogène de lymphomes non hodgkiniens (LNH) extra-ganglionnaires à cellules T (LCCT) ou à cellules B et se manifestent essentiellement au niveau cutané au moment du diagnostic (Willemze 2019). Le taux d'incidence annuel du LCCT est estimé à 12,16 cas par million au Québec (Ghazawi 2017).

Le MF et les désordres lymphoprolifératifs primitifs cutanés CD30+ (regroupant le LAGCpc et la papulose lymphomatoïde) sont des formes indolentes de LCCT et constituent les sous-types les plus fréquents (Willemze 2019). La proportion de MF est estimée à environ 37,5 % et celle du LAGCpc à 19,5 % des cas de LCCT recensés au Canada entre 1992 et 2010 (Ghazawi 2017). La présentation clinique, le pronostic et le traitement des patients atteints d'un LCCT diffèrent selon le type et le stade de la maladie.

Les patients atteints de MF à un stade peu avancé présentent des éruptions cutanées ou des plaques bosselées surélevées écailleuses et, à un stade plus avancé, des tumeurs, de l'érythrodermie, avec ou sans envahissement ganglionnaire ou viscéral (Willemze 2019). L'ulcération des lésions est fréquente et la croissance des tumeurs est variable. Le MF est plus fréquent chez les hommes et l'âge moyen au diagnostic est de 53,7 ans (Desai 2015). L'âge à la présentation (> 60 ans), le stade avancé de la maladie, l'étendue cutanée, le type de lésions et l'envahissement extracutané et systémique sont des marqueurs de mauvais pronostic associés au MF (Gilson 2019).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Le LAGCpc se manifeste chez la majorité des patients par des tumeurs solitaires localisées dont la croissance évolue rapidement et, plus rarement, par des lésions multifocales présentes à différents sites anatomiques (Willemze 2019). Les rechutes limitées à la peau surviennent couramment, même après une régression spontanée, alors qu'un envahissement extracutané, en particulier des ganglions régionaux, est observé chez 10 à 15 % des patients (Willemze 2019). Le pronostic est moins favorable en présence de lésions cutanées multiples, d'un envahissement cutané au niveau des jambes ou des bras, d'un envahissement extracutané, lorsqu'une rechute survient précocement ou lors d'une progression locorégionale des ganglions (Willemze 2019).

Les traitements des LCCT ne sont pas curatifs. Plusieurs types de traitements peuvent être employés pour contrôler les symptômes de la maladie, améliorer la qualité de vie des patients, induire une rémission ou retarder la progression de la maladie. Il n'y a pas de traitement standard pour le MF, ni pour le LAGCpc et, dans la majorité des cas, plusieurs intentions de traitements seront nécessaires. Étant donné la rareté de ces cancers, les traitements actuellement recommandés dans les guides de pratique clinique s'appuient sur des données de faible niveau de preuve. Selon le type de LCCT, des traitements topiques, de la radiothérapie ainsi qu'une résection chirurgicale peuvent être proposés aux patients ayant une atteinte limitée. La chimiothérapie systémique, orale ou parentérale, est administrée aux patients présentant une maladie évolutive ou une atteinte plus importante. Dans une étude rétrospective de patients atteints de MF, un taux de réponse tumorale objective de 33 % a été observé lors de l'administration de méthotrexate en monothérapie (Zackheim 2003). Dans le traitement de lymphomes cutanés à cellules T, un taux de réponse complète de 80 % a été observé lors de l'administration de méthotrexate et d'interféron (Aviles 2015). Pour sa part, le bexarotène administré à une dose de 300mg/m^2 a entraîné une réponse tumorale objective chez 45 % des sujets et la durée médiane de cette réponse est de 42,7 semaines (Duvic 2001). Bien que le bexarotène ne soit pas commercialisé au Canada, il est obtenu dans le cadre du Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada et utilisé en clinique au Québec. Malgré certaines avancées dans le passé, les taux de réponse obtenus avec les thérapies systémiques actuelles demeurent sous-optimaux et les réponses prolongées sont rares.

Besoin de santé

Le LAGCpc et le MF sont des maladies rares et indolentes, généralement considérées comme incurables. Ils entraînent de nombreux symptômes nuisant à la qualité de vie, notamment du prurit. Les patients qui en sont atteints vivront des périodes de rechute et de rémission au cours de leur maladie et seront généralement exposés à plusieurs traitements différents. Les traitements sont habituellement palliatifs et rares sont les réponses prolongées chez ces patients. Un nouveau traitement permettant d'obtenir une réponse tumorale prolongée, présentant un profil de toxicité acceptable et n'affectant pas négativement la qualité de vie est souhaitable afin de combler le besoin de santé des personnes atteintes de LAGCpc ou de MF.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ALCANZA (Prince 2017), complétée par les mises à jour des résultats (Horwitz 2017 et Scarisbrick 2020) et les données de qualité de vie (Dummer 2020), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude ALCANZA est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, ouvert et contrôlé par un traitement actif. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du BV à celles d'un traitement au

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

choix de l'investigateur, soit le méthotrexate ou le bexarotène, chez des patients atteints de LAGCpc ou de MF CD30-positif (la positivité est établie à ≥ 10 %). Cette étude a été réalisée sur 131 sujets ayant reçu au moins une thérapie systémique antérieure (MF) ou une thérapie systémique antérieure, ou encore une radiothérapie (LAGCpc). Les patients ne devaient pas être réfractaires à la fois au méthotrexate et au bexarotène et devaient présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Les patients présentant un syndrome de Sézary (SS) ou une maladie de stade B2 étaient exclus. Une stratification a été réalisée selon le sous-type histologique (LAGCpc ou MF). Le *crossover* n'était pas permis.

Le traitement à l'étude consistait en l'administration au jour 1, par perfusion intraveineuse, de 1,8 mg/kg (maximum 180 mg) de BV sur un maximum de 16 cycles de 21 jours. Le BV était comparé au méthotrexate administré par voie orale à une dose de 5 à 50 mg par semaine ou au bexarotène administré par voie orale à une dose de 300 mg/m^2 par jour. Le traitement au choix de l'investigateur était poursuivi pendant un maximum de 48 semaines. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, son administration pouvait être interrompue ou la dose réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la réponse tumorale objective persistant au moins quatre mois (RTO4), évaluée conjointement par l'investigateur (évaluation de la réponse cutanée) et par un comité indépendant (évaluation de la réponse radiologique et pathologique), selon les critères du score de réponse globale (Olsen 2011). Selon le plan statistique, la comparaison entre les groupes a été réalisée en utilisant un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié pour le sous-type de lymphome T cutané (MF ou LAGCpc). Les paramètres d'évaluation secondaires clés étaient testés uniquement si le paramètre principal de RTO4 était significatif et selon une procédure hiérarchique séquentielle dans l'ordre suivant, afin de tenir compte de la multiplicité des analyses et de limiter l'inflation du risque alpha : taux de réponse complète, survie sans progression et réduction maximale moyenne des symptômes cutanés selon l'échelle *Skindex-29*. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi de 22,9, 33,9 et 38 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ALCANZA (Prince 2017, Horwitz 2017 et Scarisbrick 2020)

Paramètres d'efficacité	Brentuximab védotine (n = 64)	Méthotrexate ou bexarotène (n = 64)	Différence, RRI (IC95 %), et valeur p
ANALYSE PRIMAIRE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 22,9 MOIS.			
Réponse tumorale soutenue à 4 mois (RTO4)[a]	56,3 %	12,5 %	43,8 % (29,1 à 58,4 %) p < 0,0001
Réponse complète[b]	16 %	2 %	p = 0,0046[c]
Survie sans progression médiane[d, e]	16,7 mois	3,5 mois	0,270 (0,169 à 0,430) p < 0,0001[c]
Réduction maximale moyenne selon l'échelle *Skindex-29*[f]	-27,96 points	-8,62 points	-18,9 (-26,6 à -11,2) p < 0,0001[c]
MISE À JOUR APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 33,9 MOIS[g].			
Réponse tumorale soutenue à 4 mois (RTO4)[h]	60,9 %	7,8 %	53,1 % (36,5 à 67,2 %) p < 0,001
Réponse complète[h]	18,8 %	0 %	18,8 % (0,7 à 35,9 %) p < 0,001
Survie sans progression médiane[h]	15,8 mois	3,6 mois	0,373 (0,245 à 0,569) p < 0,001
Réduction maximale moyenne selon l'échelle *Skindex-29*[f]	-28,08 points	-8,62 points	p < 0,001
MISE À JOUR APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 38 MOIS[g].			
Réponse tumorale soutenue à 4 mois (RTO4)[b]	54,7 %	12,5 %	p < 0,001
Réponse complète[b]	17,2 %	1,6 %	p = 0,002
Survie sans progression médiane[d]	16,7 mois	3,5 mois	0,378 (0,247 à 0,577) p < 0,001

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

a En pourcentage de sujets, résultats d'évaluation par le comité indépendant et les investigateurs.

b En pourcentage de sujets, résultats d'évaluation par le comité indépendant.

c Valeur p ajustée pour tenir compte de la multiplicité des analyses, selon la procédure pondérée de Holm.

d Résultats d'évaluation par le comité indépendant.

e Évaluation de la survie sans progression selon les critères de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

f Échelle validée qui tient compte de trois dimensions de la qualité de vie : émotions, symptômes physiques et fonctionnement.

g Analyse exploratoire.

h Évaluation par les investigateurs.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de haut niveau de preuve, car il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire, contrôlé par un comparateur actif. Elle est jugée de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre élevé de sujets. Les facteurs de stratifications sont pertinents.
- Peu de patients ont été perdus de vue au suivi et peu de déviations majeures du protocole ont été relevées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les sujets sont bien répartis entre les groupes, à l'exception des patients avec une maladie de stade plus avancée, plus nombreux dans le groupe BV, ce qui ne confèrerait pas d'avantage au groupe expérimental.
- Les risques de biais de sélection, de performance et d'attrition sont considérés comme faibles, malgré le devis ouvert de l'essai. L'évaluation de la réponse, effectuée conjointement par les investigateurs et un comité indépendant, atténue le risque de biais de performance. Par contre, l'évaluation des symptômes cutanés selon l'échelle *Skindex-29* est entachée par le devis ouvert de l'essai.
- Le plan statistique est adéquat et les paramètres secondaires clés ont été analysés selon une approche hiérarchisée.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé approprié, car il permet de bien apprécier les bénéfices potentiels du BV dans le contexte particulier du LAGCpc et du MF.
- La durée médiane de suivi est jugée suffisante.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :
- Le méthotrexate et le bexarotène sont jugés adéquats comme comparateurs, tant pour le traitement du MF que pour celui du LAGCpc, car leur efficacité sur la réponse tumorale objective a été démontrée dans plusieurs études (Aviles 2015, Duvic 2001 et Zackheim 2003).
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats. Les patients atteints d'un syndrome de Sézary ou d'une maladie de stade B2 sont exclus de l'essai, ce qui est jugé adéquat afin d'assurer l'homogénéité de la population.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont majoritairement de sexe masculin (55 %), sont d'un âge médian de 60 ans, ont un ECOG de 0 (70 %) ou 1 (27 %) et sont caucasiens (85 %). Les patients ont reçu en médiane quatre intentions de traitement globalement, dont deux traitements systémiques avant leur entrée dans l'étude. Le temps médian depuis leur diagnostic est de 40,9 mois et le temps médian entre leur dernière ligne de traitement et la progression de la maladie est de 1,9 mois. La majorité des patients sont atteints d'un MF (76 %). La population étudiée est représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie, hormis l'exclusion des patients atteints d'un syndrome de Sézary ou d'une maladie de stade B2, qui seraient traités en pratique.

Les résultats de l'analyse principale, après un suivi médian de 22,9 mois, démontrent que le BV entraîne une réponse tumorale soutenue à 4 mois chez une proportion élevée de patients, ce qui est jugé cliniquement significatif. Une stratification des résultats selon le type de maladie abonde dans le même sens. Le BV amène plus de réponses complètes et prolonge la survie sans progression d'environ 13 mois Les mises à jour des résultats, après un suivi médian de 33,9 mois (Horwitz 2017) et 38 mois (Scarisbrick 2020), appuient les résultats obtenus lors de l'analyse principale. Ces résultats sont jugés cliniquement significatifs par l'INESSS.

La qualité de vie (Dummer 2020) a été évaluée à l'aide des questionnaires *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G), *EuroQoL group 5-dimension self-Report Questionnaire 3-Level* (EQ-5D-3L) et l'échelle *Skindex-29*. Les valeurs de base des indicateurs de qualité de vie étaient semblables dans les deux groupes. Environ 82,5 % et 71 % des patients des groupes BV et traitement au choix de l'investigateur ont rempli chacun des questionnaires. Aucun de ces questionnaires n'a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative de qualité de vie entre les groupes, outre les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

données concernant les symptômes cutanés évalués par l'échelle *Skindex-29.* En effet, le BV entraîne une plus grande réduction des symptômes cutanés, selon cette échelle. La différence de 18,9 points surpasse le seuil de différence minimale cliniquement significative déterminé par les investigateurs de cet essai, de 9 à 12,3 points. Compte tenu du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion ne peut être retenue sur l'évaluation de la qualité de vie.

Quant à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec le BV, comparativement au traitement au choix de l'investigateur (différence > 20 %), sont les neuropathies périphériques (67 % dans groupe BV, 4 % avec le méthotrexate et 0 % avec le bexarotène), les nausées (36 % dans le groupe BV, 16 % des sujets sous méthotrexate, 11 % des sujets recevant le bexarotène) et les diarrhées (29 % dans le groupe BV, 4 % des patientes recevant le méthotrexate, 8 % des patients recevant le bexarotène). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 est comparable dans les deux groupes (41 % contre 47 %). Les neuropathies périphériques survenues en cours d'étude avec le BV sont majoritairement de grade 1 ou 2 et le temps médian de résolution de cet effet indésirable est de 30 semaines, mais un début d'amélioration est rapporté après 13 semaines. L'incidence et la nature des effets indésirables attribuables au BV observés dans l'étude ALCANZA sont similaires à ceux observés en clinique avec cette molécule. Le BV peut provoquer des effets indésirables significatifs, mais une interruption temporaire ou une réduction de la dose permettent d'en réduire la gravité et la fréquence, ce qui rend le profil d'innocuité de ce traitement acceptable.

Perspective du patient
L'INESSS a reçu les réponses d'un questionnaire de Lymphome Canada, un organisme national de bienfaisance fournissant des services et des programmes sans frais à la communauté de personnes atteintes de lymphomes.

Des personnes atteintes de lymphomes cutanés, dont certaines ne sont pas canadiennes, ont été sollicitées pour répondre à une enquête en ligne. Les symptômes de la maladie ayant le plus souvent affecté la qualité de vie des patients sondés sont les lésions cutanées (79 %) et les démangeaisons (62 %). Plus de 40 % des répondants ont signalé de l'anxiété et des préoccupations quant à leur image corporelle, présentes depuis le diagnostic de lymphome cutané. La majorité des patients ont reçu plusieurs types de traitement au cours de leur maladie et, en moyenne, environ trois thérapies ont été utilisées depuis le diagnostic. Les répondants rapportent que le nombre de visites en clinique et la fatigue due aux traitements ont des répercussions significatives sur leur qualité de vie. Environ la moitié des répondants jugent acceptable de prendre un traitement qui peut causer des effets indésirables graves, si leur médecin estime qu'il s'agit de la meilleure option. Les personnes sondées trouvent important qu'un traitement prolonge la vie, améliore la qualité de vie, amène une rémission prolongée et soit bien toléré.

Des personnes ayant reçu du BV pour traiter leur lymphome cutané ont également répondu au sondage. Au nombre de cinq, ils ne sont pas canadiens. Globalement, tous ces patients rapportent une réponse cutanée au traitement, au prix de neuropathies (60 %), de fatigue (60 %), de maux de tête (60 %) et de réaction perfusionnelles (60 %), entre autres.

Perspective du clinicien
Aucune lettre de clinicien n'a été reçue au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés proviennent de l'opinion de cliniciens que l'INESSS a consultés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les cliniciens reconnaissent l'absence de consensus ou d'algorithme de traitement pour le MF et le LAGCpc. Peu d'études comparatives de haut niveau de preuve ont été réalisées. Les thérapies systémiques sont généralement utilisées successivement sans ordre précis en fonction des caractéristiques du patient et de sa maladie. L'accessibilité aux traitements étudiés pour les LCCT peut s'avérer problématique. Plusieurs traitements utilisés en clinique ne sont pas homologués pour cet usage ni inscrits sur les listes des médicaments. Un des traitements possibles, le bexarotène, n'est pas commercialisé au Canada et doit être obtenu dans le cadre du PAS de Santé Canada.

Le MF et le LAGCpc sont des maladies habituellement indolentes, mais généralement incurables. Plusieurs traitements entraînent une réponse tumorale, mais cette dernière est généralement de courte durée. L'arrivée d'une option de traitement permettant d'obtenir une réponse qui se maintient dans le temps représente une avancée dans le traitement des LCCT. Ainsi, les cliniciens jugent que le taux de réponse soutenue à quatre mois, le taux de réponse complète et l'amélioration de la survie sans progression obtenus avec le BV sont cliniquement significatifs. De plus, les personnes atteintes de LCCT présentent fréquemment des symptômes incommodants (prurit, lésions cutanées multiples) qui minent leur qualité de vie. De l'avis des experts, le BV entraîne une amélioration cliniquement significative des symptômes cutanés, ce qui est jugé important. Finalement, l'innocuité du BV est acceptable et ses effets indésirables sont gérables en clinique.

Les patients atteints d'un syndrome de Sézary ou d'une maladie de stade B2 étaient exclus de l'étude ALCANZA. De l'avis des cliniciens, rien ne laisse présager que ces patients répondraient moins bien que ceux atteints d'une maladie moins avancée et de fait, en clinique, les traitements systémiques proposés aux patients atteints de MF sont les mêmes que ceux offerts aux patients atteints du syndrome de Sézary ou de la maladie de stade B2. Les cliniciens mentionnent que l'évolution vers un syndrome de Sézary ou une maladie de stade B2 est rare et les essais cliniques randomisés sont difficilement réalisables chez ces patients. Ainsi, de l'avis des experts, tous les patients atteints de MF, peu importe le stade, devraient avoir accès au BV advenant son inscription.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du brentuximab védotine (BV) est démontrée pour le traitement de deuxième intention ou plus du lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) et du mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30.

Motifs de la position unanime

- Les données évaluées proviennent d'une étude de haut niveau de preuve et de bonne qualité méthodologique.
- Le BV permet d'améliorer de façon cliniquement significative la réponse tumorale objective soutenue comparativement à un régime au choix de l'investigateur.
- Plus de patients recevant le BV obtiennent une réponse complète et ont une amélioration de leur survie sans progression.
- Le BV a entraîné une plus grande amélioration des symptômes cutanés que le traitement au choix de l'investigateur. Néanmoins, ce bénéfice est empreint d'incertitude en raison du devis ouvert de l'étude.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les avantages observés avec le BV ne semblent pas se produire au prix d'une toxicité plus importante que celle associée à un des régimes au choix de l'investigateur, à l'exception des nausées et diarrhées ainsi que des neuropathies périphériques, plus fréquentes, mais rarement sévères, qui sont gérables en clinique.
- Le BV comble un besoin de santé important dans le traitement du LAGCpc et du MF.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix soumis d'une fiole contenant 50 mg de BV est de 4 017 $. Son coût de traitement pour chaque cycle de 21 jours à la posologie de 1,8 mg/kg au jour 1, pour un maximum de 180 mg, est de 12 051 $. Ce coût est supérieur à celui du méthotrexate (4 à 32 $) couramment employé pour le traitement de ces deux conditions. Notons que le BV s'administre sur un maximum de 16 cycles, alors que le méthotrexate s'administre jusqu'à la progression de la maladie. Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 76 kg ou d'une surface corporelle de 1,85 m^2 et les pertes en médicament sont considérées selon leur durée de stabilité.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du BV comparativement au méthotrexate et au bexarotène, pour le traitement des adultes atteints de LAGCpc ou de MF exprimant le CD30 et qui ont reçu un traitement systémique antérieur. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonné à trois états de santé pour les patients non admissibles à l'allogreffe de cellules souches, soit la survie sans progression, la survie postprogression et le décès. Pour les patients admissibles à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, deux états de santé additionnels sont considérés, soit la guérison de la maladie et la rechute. Notons que la survie postprogression est segmentée en trois sous-états : la période pendant laquelle le patient est traité par une thérapie subséquente, la période sans traitement et celle des soins de fins de vie;
- porte sur un horizon temporel de 45 ans, représentant un horizon à vie pour ces patients;
- s'appuie principalement sur les données cliniques de l'étude ALCANZA. Pour les patients recevant une allogreffe de cellules souches, les données de la présentation orale de Palanicawandar (2017) sont utilisées. Pour les personnes non admissibles à l'allogreffe de cellules souches, les données de survie sans progression et de survie globale à long terme pour chacune des options thérapeutiques sont issues d'extrapolations à partir de distributions paramétriques. Il en est de même pour les données de survie sans maladie et de survie globale pour les patients admissibles à l'allogreffe;
- suppose, en s'appuyant sur l'avis d'experts, que l'efficacité du méthotrexate serait semblable à celle du bexarotène. Par ailleurs, un coût de traitement identique leur est attribué, soit celui du méthotrexate, le comparateur couramment utilisé et facilement accessible dans la pratique clinique;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D-3L, tirées de l'étude ALCANZA pour les états de survie sans progression et postprogression pour les patients non admissibles à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les valeurs d'utilité post-transplantation proviennent de la documentation scientifique (Van Agthoven 2001) et sont équivalentes à celles des patients ayant reçu une allogreffe. En outre, la valeur d'utilité du sous-état des soins de fins de vie provient de la documentation scientifique (Swinburn 2015);
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, des suivis médicaux, de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

des traitements subséquents, de la prise en charge des effets indésirables et des soins de fin de vie. De plus, les coûts en perte de productivité des patients et des proches aidants ainsi que le coût du transport, tous en lien avec les visites médicales, sont intégrés.

Sur la base des analyses probabilistes, le BV est une stratégie [redacted] comparativement au méthotrexate et au bexarotène, c'est-à-dire qu'il est plus [redacted] et moins [redacted] que son comparateur. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, le résultat pharmacoéconomique pourrait varier de [redacted] à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné ou 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] % ou [redacted] %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse par rapport au méthotrexate est adéquate. Bien que l'Institut soit conscient que d'autres options thérapeutiques auraient pu être considérées comme comparateurs, il estime que le méthotrexate constitue l'un des standards de soins pour l'indication reconnue visée. Il a également relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI, et apporté notamment les modifications suivantes :

- Durée des soins de fin de vie : Le fabricant a supposé que cette durée serait deux fois plus longue chez les patients ayant été traités au méthotrexate comparativement à ceux ayant pris le BV, ce qui ne s'appuie pas sur des données probantes. Selon les experts, aucune justification clinique ne permet de corroborer cette hypothèse. Ainsi, l'INESSS retient la même durée des soins de fin de vie pour les deux groupes de traitement.
- Coût des pansements : Pour la prise en charge des manifestations cutanées de ces conditions, le fabricant incorpore notamment le coût des pansements. Le prix ([redacted] $) de ceux-ci a été revu à la baisse (10 $) en tenant compte du prix de vente garanti en vigueur sur la *Liste des médicaments* de la RAMQ.
- Usage du BV dans l'état postprogression : Il a été supposé par le fabricant que le BV serait administré ou administré à nouveau selon les proportions d'usage observées dans l'étude ALCANZA, autant dans le groupe traité au BV ([redacted] %) que dans celui recevant le méthotrexate ([redacted] %). Or, aucune donnée ne documente les bienfaits d'un retraitement par le BV. De plus, il n'a pas d'indication reconnue pour cette population. Pour ces raisons, dans ses analyses, l'INESSS ne considère pas l'usage du BV après la progression.
- Allogreffes : Bien que les résultats laissent présager que le BV conduit à un meilleur taux de réponse à quatre mois que le méthotrexate (56,3 et 12,5 %, respectivement), une incertitude demeure sur l'hypothèse selon laquelle une proportion plus élevée de patients seraient admissibles à l'allogreffe. De plus, il convient de préciser qu'il ne s'agissait pas d'un paramètre d'évaluation dans l'étude ALCANZA. Pour ces raisons, aucun avantage n'a été octroyé au BV sur ce paramètre.

Une limite importante à l'analyse a de plus été relevée, laquelle est associée aux valeurs d'utilité. L'EQ-5D-3L est une mesure générique et, selon les experts consultés, l'analyse ne capture pas adéquatement l'impact cutané de la maladie. En effet, durant la progression de la maladie, ils se seraient attendus à ce que la valeur d'utilité ([redacted]) diminue davantage par rapport à celle de l'état de survie sans progression ([redacted]), étant donné la courte durée des réponses aux traitements subséquents. Ainsi, les RCUI présentés sont potentiellement surestimés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le brentuximab védotine au méthotrexate pour le traitement des adultes atteints de LAGCpc ou de MF exprimant le CD30 qui ont reçu un traitement systémique antérieur

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a,c]				
1. Durée des soins de fin de vie	0,15	0,17	26 235	155 210
2. Coût des pansements	0,15	0,25	22 006	89 277
3. Usage du BV dans l'état postprogression	0,15	0,25	32 513	131 239
4. Allogreffes	0,01	0,13	6 458	49 027
5. Valeur d'utilité (postprogression)[d]	0,32	0,41	905	2 199
6. Gain en survie sans progression[e]	0,15	0,24	-4 980	Dominant[b]
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4	0,01	0,05	97 243	1 801 483[f]
BORNE INFÉRIEURE DES ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES				
1+2+3+4+5	0,01	0,10	97 494	1 015 494
BORNE SUPÉRIEURE DES ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES				
1+2+3+4+6	0,01	0,05	100 395	1 869 108
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le RCUI soit ≤ 100 000 $/QALY gagné			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; LAGCpc : Lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané; MF : Mycosis fongoïde; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Les résultats sont présentés selon les analyses probabilistes.

b Stratégie plus efficace et moins coûteuse que son comparateur.

c D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

d La valeur d'utilité de l'état postprogression a été réduite en considérant la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % ([redacted]) de sa valeur moyenne. Les experts sont d'avis que celle des patients dans cet état est généralement faible, car ils répondent peu longtemps aux traitements subséquents.

e Un gain moyen non actualisé de survie sans progression légèrement plus faible (14,15 mois) que celui modélisé avec les courbes paramétriques (15,22 mois) a été exploré. Il est mesuré à l'aide d'une approche semi-paramétrique.

f La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le ratio coût-utilité différentiel selon la perspective d'un MSSS est d'environ 1 802 000 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable est de 1,8 M$/QALY gagné.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'une nouvelle indication reconnue au BV pour le traitement des patients adultes qui, atteints de LAGCpc ou de MF exprimant le CD30, ont reçu un traitement systémique antérieur. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Incidence du LCCT	11,32 par 1 000 000 personnes-années	s. o.
Durée moyenne de la maladie de stade IIB chez les patients avec des tumeurs cutanées	[redacted] ans	s. o.
Prévalence estimée du LCCT	3,53 par 1 000 000 personnes	s. o.
Nombre de patients atteints d'un LCCT	[redacted]	s. o.
Nombre de patients avec un MF ayant reçu le méthotrexate (sur 3 ans)	s. o.	14, 14 et 15[a]
Proportion de LAGCcp chez les patients atteints d'un LCCT	19,5 %	19,5 %
Proportion de MF chez les patients atteints d'un LCCT	37,5 %	37,5 %
Proportion de SS chez les patients atteints d'un LCCT	s. o.	1,6 %
Taux de couverture du régime public d'assurance médicament	s. o.	53 %
Nombre total de patients (sur 3 ans)	[redacted]	41, 43 et 45
Proportion de patients admissibles et qui recevront le traitement	[redacted] %	90 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	37, 39 et 41
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du BV (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	50 %, 75 % et 90 %[b]
Principale provenance de ces parts de marché	Méthotrexate	s. o.[c]
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Poids moyen d'un patient	[redacted] kg	76 kg
Durée de traitement[d] BV Méthotrexate	 [redacted] cycles [redacted] semaines	 10,73 cycles s. o.
Coût moyen de traitement par patient BV Méthotrexate	 [redacted] $ [redacted] $	 129 364 $[e] s. o.

BV : Brentuximab védotine; LAGCcp : Lymphome anaplasique à grandes cellules cutané primitif; LCCT : Lymphome cutané à cellules T; MF : Mycosis fongoïde; s. o. : Sans objet; SS : Syndrome de Sézary.

a Ces estimations sont effectuées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période s'échelonnant de 2013 à 2019.

b Ces parts de marché tiennent compte de l'introduction progressive des patients dans l'analyse.

c Il n'existe actuellement aucun consensus ni algorithme de traitement; tous les traitements peuvent être utilisés successivement. De fait, le BV ne remplacera pas le méthotrexate, mais sera administré à la suite de celui-ci.

d Le fabricant estime cette durée à partir de l'étude ALCANZA. Pour sa part, l'INESSS l'estime à partir de sa présente analyse pharmacoéconomique.

d Ce coût considère les pertes en médicaments.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ est estimé sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable. Toutefois, il a apporté un ensemble de modifications et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Nombre de patients admissibles au traitement : Le fabricant utilise une approche épidémiologique basée sur les données d'incidence du LCCT pour déterminer ce nombre. L'INESSS, quant à lui, l'estime à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période allant de 2013 à 2019. Les patients avec un MF et ayant reçu le méthotrexate sont identifiés. Sachant que la proportion de MF représente 37,5 %, celle du LAGCpc 19,5 % et que le SS correspond à 1,6 % des cas de LCCT (Ghazawi 2017), l'INESSS dérive le nombre total des patients qui sont admissibles au traitement. Cette approche augmente le nombre et, de fait, l'impact budgétaire.
- Parts de marché du BV : Les experts consultés estiment, considérant le besoin de santé important pour ces patients et l'efficacité observée du traitement, que les parts de marché du BV supposées par le fabricant seraient sous-estimées. Par conséquent, l'INESSS retient des valeurs plus élevées que ce dernier. De plus, il convient de préciser qu'il n'existe actuellement aucun consensus ni algorithme de traitement et que tous les traitements peuvent être utilisés successivement, le BV ne remplacera pas le méthotrexate, mais sera administré à la suite de celui-ci. Ce changement accroît l'impact budgétaire.
- Coût moyen du traitement par le BV : Le fabricant l'estime en considérant qu'il est administré pendant [redacted] cycles, ce qui correspond au nombre [redacted] de cycles estimé dans l'étude ALCANZA. L'INESSS calcule ce coût à l'aide du modèle pharmacoéconomique qui tient compte des modifications retenues dans le scénario de base de son analyse pharmacoéconomique, dont la considération des pertes en médicaments. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Adcetris[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement des patients adultes atteints de LAGCpc ou MF exprimant le CD30 qui ont reçu un traitement systémique antérieur (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	2 393 236 $	3 783 900 $	4 773 536 $	10 950 672[a]
Nombre de personnes	19	29	37	85
IMPACT NET				
Établissements	2 393 236 $	3 783 900 $	4 773 536 $	10 950 672[a]
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[b]			9 855 605 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[c]			12 045 739 $

BV : Brentuximab védotine; LAGCcp : Lymphome anaplasique à grandes cellules cutané primitif; MF : Mycosis fongoïde.

a L'impact brut correspond à l'impact net, car les traitements s'administrent successivement selon le jugement clinique. Il n'existe actuellement aucun algorithme de traitement. De fait, le BV ne remplacera pas le méthotrexate, mais sera plutôt administré à la suite de celui-ci. Pour simplification de l'analyse, il est assumé que les patients ayant préalablement reçu le méthotrexate seront toujours en vie, ce qui constitue une limite de l'analyse.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de 10 % des parts de marché du BV (45, 68 et 81 %).

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 10 % des parts de marché du BV (55, 83 et 99 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 11 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au BV. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 85 patients seraient traités au cours de ces années.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au brentuximab védotine (BV) sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de deuxième intention ou plus du lymphome anaplasique à grandes cellules primitif cutané (LAGCpc) et du mycosis fongoïde (MF) exprimant le CD30.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Comparativement à un traitement au choix de l'investigateur, le BV permet d'améliorer de façon cliniquement significative la réponse tumorale soutenue à quatre mois, la réponse tumorale complète, la survie sans progression et les symptômes cutanés selon l'échelle *Skindex-29* pour l'ensemble des patients.
- Les avantages du BV ne semblent pas se produire au prix d'une toxicité plus importante qu'avec le traitement au choix de l'investigateur, à l'exception des neuropathies périphériques, qui sont nettement plus fréquentes avec le BV, mais dont l'ajustement de doses en clinique permet d'en réduire la fréquence et la sévérité.
- Le BV comble un besoin de santé pour les patients atteints de LAGCpc et MF.
- Comparativement au méthotrexate, le ratio coût-utilité incrémental est de 1,8 M$/QALY gagné. Il s'agit d'une option non efficiente.
- L'ajout d'une indication reconnue engendrerait des coûts supplémentaires de 11 M$ pour les établissements de santé au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du BV, pour le traitement de deuxième intention ou plus du LAGCpc et du MF exprimant le CD30, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses économiques probabilistes, chaque réduction de 1 % du prix du BV diminue le RCUI d'environ 67 000 $/QALY gagné. L'impact budgétaire net sur trois ans diminue quant à lui de 109 507 $.

  En comparaison du bexarotène, qui est accessible par le biais du PAS de Santé Canada et utilisé par les cliniciens, le RCUI le plus vraisemblable à partir de ses analyses économiques serait plutôt d'environ 1 M$/QALY gagné. Notons que le coût par capsule de 75 mg de bexarotène provient d'un centre hospitalier universitaire du Québec ([redacted] $) et qu'une posologie quotidienne de 300 mg/m^2 est considérée. L'impact budgétaire net ne serait pas influencé par l'ajout du bexarotène dans l'analyse, car son usage serait vraisemblablement repoussé à une intention de traitement ultérieure.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Aviles A, Neri N, Fernndez-Diaz J, et col**l. Interferon and low doses of methotrexate versus interferon and retinoids in the treatment of refractory/relapsed cutaneous T-cell lymphoma. Hematology 2015;20(9):538-42.
- **Desai M, Liu S, et Parker S**. Clinical characteristics, prognostic factors, and survival of 393 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome in the southeastern United States: a single-institution cohort. J Am Acad Dermatol 2015;72(2):276-85.
- **Dummer R, Prince HM, Whittaker S, et coll.** Patient reported quality of life in patients with cutaneous T cell lymphoma: results from the Phase 3 ALCANZA study. Eur J Cancer 2020;133:120-30.
- **Duvic M, Hymes K, Heald P, et coll.** Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol 2001;19(9):2456-71.
- **Ghazawi FM, Netchiporouk E, Rahme E, et coll.** Comprehensive analysis of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) incidence and mortality in Canada reveals changing trends and geographic clustering for this malignancy. Cancer. 2017;123(18):3550-67
- **Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, et coll**. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. Br J Dermatol 2019;180(3):496-526.
- **Horwitz SM, Scarisbrick J, Dummer R, et coll**. Updated analyses of the international, open-label, randomized, phase 3 ALCANZA study: Longer-term evidence for superiority of brentuximab vedotin versus methotrexate or bexarotene for CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma. Blood 2017; 130(Supplement 1):1509.
- **Olson EA, Whittaker S, Kim YH, et coll**. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and sezary syndrome: A consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol 2011;29(18):2598-2607.
- **Palanicawandar R, Morris S, Lozano-Cerrada S, et coll.** Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphoma with minimal-intensity conditioning. EORTC Annual Cutaneous Lymphoma Meeting in October 2017.
- **Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et coll**. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet 2017;390(10094):555-66.
- **Scarisbrick J, Horwitz SM, Dummer R, et coll**. Final data from the phase 3 ALCANZA study: Brentuximab vedotin vs physician's choice in patients with CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma. World Congress on Cutaneous Lymphomas, février 2020.
- **Swinburn P, Shingler S, Acaster S, et coll.** Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2015;56(6):1839-45.
- **van Agthoven M, Vellenga E, Fibbe WE, et coll.** Cost analysis and quality of life assessment comparing patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease: a prospective randomised trial. Eur J Cancer 2001;37(14):1781-9.
- **Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et coll**. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood 2019;133(16):1703-1714.
- **Zackheim HS, Kashani-Sabet M, and McMillan A**. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. J Am Acad Dermatol 2003;49(5):873-8.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

BRENZYS[MC]

Arthrite idiopathique juvénile, arthrite psoriasique et psoriasis en plaques

Avis transmis au ministre en septembre 2020

Marque de commerce : Brenzys
Dénomination commune : Étanercept
Fabricant : Merck
Formes : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)
Teneur : 50 mg/ml (1 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter des indications reconnues à Brenzys[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile (arthrite rhumatoïde juvénile et arthrite chronique juvénile) modérée ou grave, de forme polyarticulaire ou systémique.

  Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

  - la personne doit avoir, avant le début du traitement, 5 articulations ou plus avec synovite active et l'un des 2 éléments suivants :
    - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
    - une augmentation de la vitesse de sédimentation

    et
  - la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec le méthotrexate à la dose de 15 mg/m^2 ou plus (dose maximale de 20 mg) par semaine pendant au moins 3 mois, à moins d'intolérance ou de contre-indication.

  La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

  Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 6 éléments suivants, soit :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,13 du score au questionnaire pédiatrique d'évaluation de l'état de santé (CHAQ) ou un retour à l'école;
  - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale du médecin (échelle visuelle analogue);
  - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale de la personne ou du parent (échelle visuelle analogue);
  - une diminution de 20 % ou plus du nombre d'articulations avec limitation de mouvement touchées.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'étanercept sont données à raison de 0,8 mg/kg (dose maximale de 50 mg) par semaine.

♦ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave de forme rhumatoïde.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 4 éléments suivants :
  - des érosions au plan radiologique;
  - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
  - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

  et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :
  - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;

    ou
  - la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
- une diminution de 0,20 du score au HAQ;
- un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'étanercept sont données à raison de 50 mg par semaine.

♦ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme autre que rhumatoïde.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, au moins 3 articulations avec synovite active et un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
  et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :
  - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
    ou
  - la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données permettant de démontrer les effets bénéfiques du traitement soit :

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,20 du score de HAQ;
  - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'étanercept sont données à raison de 50 mg par semaine.

♦ pour le traitement des personnes atteintes d'une forme grave de psoriasis en plaques chronique :

- en présence d'un score égal ou supérieur à 15 sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
  et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);
  et
- lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
  et
- lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
  - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
    ou
  - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
    ou
  - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport à la valeur de base;
  ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base;
  ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale par rapport à l'évaluation prétraitement et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'étanercept sont données pour un maximum de 50 mg 2 fois par semaine.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Brenzys[MC] est un médicament biosimilaire de l'étanercept, dont le produit de référence est Enbrel[MC]. L'étanercept est un immunomodulateur qui inhibe l'activité du facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), une cytokine pro-inflammatoire. Brenzys[MC] est notamment approuvé par Santé Canada pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile de même que pour traiter l'arthrite psoriasique et le psoriasis en plaques. Un autre biosimilaire de l'étanercept, Erelzi[MC] et Erelzi[MC] SensoReady[MC] Pen (ci-après Erelzi[MC]), est actuellement inscrit dans la section des médicaments d'exception, pour toutes les indications visées par

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

la présente évaluation. Il s'agit de la première évaluation de Brenzys[MC] par l'INESSS pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques, celle-ci ayant débuté avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada.

Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 19 août 2020. Il vient confirmer que Brenzys[MC] et Enbrel[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Le critère de la valeur thérapeutique de Brenzys[MC] pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques est donc satisfait.

Pour le traitement d'enfants atteints d'arthrite idiopathique juvénile, la posologie recommandée d'étanercept est de 0,8 mg/kg/semaine, jusqu'à un maximum de 50 mg par semaine. La seringue préremplie ou l'auto-injecteur Brenzys[MC] peut donc être utilisé uniquement pour des enfants pesant 63 kg ou plus. Les enfants pesant moins de 63 kg doivent recevoir un produit d'étanercept autre que Brenzys[MC], soit l'étanercept sous forme de poudre pour injection (Enbrel[MC]) ou la seringue de 25 mg d'Erelzi[MC], afin de permettre l'administration d'une dose ajustée inférieure à 50 mg. Ainsi, pour la population pédiatrique, Brenzys[MC] représente une option supplémentaire d'étanercept seulement chez les patients nécessitant une dose hebdomadaire précise de 50 mg.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie ou d'un auto-injecteur de Brenzys[MC] contenant 50 mg d'étanercept est de 241 $. À teneur équivalente (50 mg), il est identique à celui d'Erelzi[MC] et d'Erelzi[MC] SensoReady Pen[MC].

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Brenzys[MC] à Enbrel[MC] et Erelzi[MC] sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Le fabricant estime notamment qu'à raison d'une injection sous-cutanée de 50 mg par semaine, Brenzys[MC] a un coût de traitement annuel inférieur à celui d'Enbrel[MC] pour le traitement de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques (12 532 $ comparativement à 18 683 $). Pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile, son coût de traitement est équivalent à celui d'Erelzi[MC] (12 532 $).

Selon l'INESSS, le devis de l'analyse de minimisation des coûts est justifié puisque rien ne porte à croire que les diverses formulations d'étanercept puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Ainsi, pour le traitement de l'arthrite psoriasique, du psoriasis en plaques et de l'arthrite idiopathique juvénile, il appert que Brenzys[MC] a un coût de traitement équivalent à celui d'Erelzi[MC].

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Brenzys[MC] remplace le produit de référence (switch). Plusieurs données provenant d'études observationnelles et incluant des patients atteints de psoriasis en plaques, d'arthrite psoriasique ou d'arthrite idiopathique juvénile ont été retracées (Ebbers 2019, Egeberg 2018, Gisondi 2019, Pescitelli 2019, Tweehuysen 2018). Ces données montrent que la transition des patients de l'étanercept de référence (Enbrel[MC]) au biosimilaire Brenzys[MC] était sécuritaire et procurait un profil d'efficacité et d'innocuité comparable au produit de référence, sans être associée à un risque accru d'immunogénicité.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'impact sur le budget de la RAMQ de l'ajout de trois indications à Brenzys[MC], soit pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques. Elle repose notamment sur des données provenant de la base de données IQVIA[MC], lesquelles permettent d'estimer le nombre de patients admissibles à Brenzys[MC], ainsi que sur différents postulats. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Indications considérées	AIJ, AP et Pso[a]	AIJ, AP et Pso
Patients admissibles	Patients naïfs et expérimentés	Patients naïfs seulement
Nombre d'ordonnances standardisées (3 ans)[b]	[redacted], [redacted] et [redacted]	461, 1 182 et 1 818
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Brenzys[MC]	[redacted] %	50 %
Provenance des parts de marché	Enbrel[MC]	Erelzi[MC]
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût par ordonnance[c] Brenzys[MC] Enbrel[MC] Erelzi[MC]	 [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $	 1 012 $ s. o. 1 012 $
Taux d'abandon annuel moyen	Considéré	23 %

AIJ : Arthrite idiopathique juvénile; AP : Arthrite psoriasique; Pso : Psoriasis en plaques; s. o. : Sans objet.

a Bien que l'AJI soit l'une des indications reconnues ciblées pour le remboursement, le nombre de patients n'a pu être adéquatement déterminé ni donc inclus dans l'analyse. Toutefois, il est considéré comme étant marginal par rapport à celui des deux autres indications.

b Dans le scénario du fabricant, le nombre d'ordonnances standardisées de 30 jours est considéré. Dans le scénario de l'INESSS, le nombre total d'ordonnances standardisées de 28 jours chez les nouveaux utilisateurs d'étanercept est estimé à partir d'une projection des données de facturation de la RAMQ. Il est fondé sur l'utilisation de 5 ordonnances en moyenne par patient dans la première année et, pour ceux qui poursuivent leur traitement aux années 2 et 3, de 9 et 10 ordonnances, respectivement.

c Les coûts retenus par le fabricant excluent les services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, alors que ceux de l'INESSS les incluent.

Selon le fabricant, des économies sur 3 ans de [redacted] $ sont à prévoir sur le budget de la RAMQ, en se basant sur l'hypothèse selon laquelle environ [redacted] ordonnances standardisées seraient remboursées durant cette période.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié quelques hypothèses. Celles ayant le plus d'effet sur les résultats concernent, dans un premier temps, la population admissible au traitement. Le fabricant émet l'hypothèse voulant que tous les patients présentement traités par Enbrel[MC] changeraient pour un produit biosimilaire. De son côté, l'INESSS considère plutôt que les patients traités par Enbrel[MC], ou Erelzi[MC], continueraient de le prendre et que Brenzys[MC] serait plutôt administré chez les patients commençant un traitement par l'étanercept. Dans un deuxième temps, en raison de la désinscription de la solution injectable Enbrel[MC] (50 mg/ml) pour chacune des indications évaluées, il est supposé que Brenzys[MC] et Erelzi[MC] s'attribueraient le marché à parts égales, et ce, dès la première année. Ces modifications ont pour effet de diminuer le nombre de patients et d'abolir les économies estimées sur le budget de la RAMQ.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'ajout d'indications reconnues pour le paiement à Brenzys[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	222 406 $	569 644 $	876 391 $	1 668 441 $
Nombre d'ordonnances[b]	231	591	909	1 731
IMPACT NET[c]				
RAMQ	0 $	0 $	0 $	0 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les parts du nombre total d'ordonnances associées à l'arthrite idiopathique juvénile, à l'arthrite psoriasique et au psoriasis en plaques sont de 5 %, 63 % et 32 % respectivement.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, un impact nul serait engendré sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'ajout des indications reconnues à Brenzys[MC] pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 1 731 ordonnances seraient remboursées au cours de ces années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'ajouter des indications reconnues à Brenzys[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques, sous condition. Celle-ci figure au début de cet avis.

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique de Brenzys[MC] est reconnue pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques.
- Brenzys[MC] est jugé efficient pour les indications demandées.
- Un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son remboursement pour ces indications.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Une entente d'inscription confidentielle a été conclue pour Brenzys[MC], pour d'autres indications; les présentes analyses économiques n'en tiennent toutefois pas compte.
- En février 2020, l'INESSS a transmis à la ministre une recommandation pour la modification des indications reconnues sur les listes des médicaments des agents biologiques indiqués pour le traitement du psoriasis en plaques, dont Enbrel[MC] (INESSS 2020). Il avait été recommandé de modifier l'indication de paiement afin d'élargir l'accès aux patients atteints de la forme modérée de psoriasis en plaques, selon certaines conditions. Advenant que cette modification du critère soit acceptée, l'indication de paiement de Brenzys[MC] devrait également être modifiée. L'indication deviendrait alors la suivante :

    - pour le traitement des personnes atteintes d'une forme **modérée à grave** de psoriasis en plaques chronique :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- en présence d'un score égal ou supérieur à ~~15~~ **12** sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) **et d'une atteinte corporelle d'au moins 10 %**, ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
  et
- ~~en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);~~
  ~~et~~
- lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
  et
- lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
  - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
    ou
  - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
    ou
  - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport à la valeur de base;
  ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et ~~une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI~~ **d'au moins 50 % de l'atteinte corporelle** par rapport aux valeurs de base**;**
  ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale par rapport à l'évaluation prétraitement ~~et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base~~.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

(…)

- Advenant cette modification de l'indication reconnue d'Enbrel[MC] pour le traitement du psoriasis en plaques et, par ricochet, de celle du biosimilaire Brenzys[MC], les conclusions économiques de la présente évaluation ne seraient pas modifiées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ebbers H, Pieper B, Amine Issa A, et coll.** Real-world evidence on etanercept biosimilar SB4 in etanercept-naïve or switching patients: a systematic review. Rheumatol Ther 2019;6:317–38.
- **Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, et coll.** Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol 2018;178:509–19.
- **Gisondi P, Bianchi L, Calzavara-Pinton P, et coll.** Etanercept biosimilar SB4 in the treatment of chronic plaque psoriasis: data from the Psobiosimilars registry. Br J Dermatol 2019;180:409–10.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Agents biologiques – Psoriasis en plaques. Québec, Qc INESSS; 2020: Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2020/Agents_biologiques_2020_02.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Erelzi[MC] – Produit biosimilaire - Traitement de l'arthrite psoriasique. Québec, Qc INESSS; 2019: Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Erelzi_2019_05.pdf
- **Pescitelli L, Lazzeri L, Di Cesare A, et coll.** Clinical experience with the etanercept biosimilar SB4 in psoriatic patients. Int J Clin Pharm 2019;41:9–12.
- **Samsung bioepis (Dist: Merck Canada Inc.).** Brenzys[MC]. Monographie de produit. Révisée le 19 août 2020.
- **Tweehuysen L, Huiskes V, van den Bemt B, et coll.** Open-label, non-mandatory transitioning from originator etanercept to biosimilar SB4: Six-month results from a controlled cohort study. Arthritis Rheumatol 2018;70(9):1408-18.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

CALQUENCE[MC]

Leucémie lymphoïde chronique

Avis transmis au ministre en septembre 2020

Marque de commerce : Calquence
Dénomination commune : Acalabrutinib
Fabricant : AZC
Forme : Capsule
Teneur : 100 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Calquence[MC] sur les listes des médicaments, en association ou non avec l'obinutuzumab, pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en première intention chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- en monothérapie, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique, chez les personnes :

  - pour qui une chimiothérapie à base de fludarabine n'est pas indiquée en raison des résultats de la cytogénétique ou qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

En vertu de la « Circulaire portant sur les responsabilités des établissements de santé en regard de la chimiothérapie contre le cancer » publiée le 26 juin 2000, l'indication reconnue proposée pour l'acalabrutinib sur la *Liste des médicaments – Établissements* est la suivante :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- en monothérapie pour un cycle, puis en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique chez les personnes :

  - pour qui une chimiothérapie à base de fludarabine n'est pas indiquée en raison des résultats de la cytogénétique ou qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  La durée maximale de traitement est de 7 cycles.

À la suite de ces sept cycles de traitement, étant donné que le traitement se poursuit avec l'acalabrutinib seul, l'indication reconnue pour le paiement proposée pour l'acalabrutinib sur les listes des médicaments est la suivante :

- en monothérapie, pour la poursuite du traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique, chez les personnes dont la maladie n'a pas progressé pendant les 6 cycles combinant l'acalabrutinib et l'obinutuzumab.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'acalabrutinib est un inhibiteur hautement sélectif de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), laquelle est une molécule de signalisation qui intervient dans la voie du récepteur de l'antigène des lymphocytes B (BCR, pour *B cell receptor*) et des récepteurs de cytokines. Cette voie est impliquée dans la survie et la prolifération des lymphocytes B. Celle-ci est essentielle à l'adhésion cellulaire, au transport intracellulaire des protéines, de même qu'au chimiotactisme de ces cellules. L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 (anti-CD20), qui est notamment surexprimé à la surface des lymphocytes B des patients atteints de LLC.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

L'acalabrutinib s'administre par voie orale et est notamment indiqué « en association avec l'obinutuzumab ou en monothérapie pour le traitement des patients dont la leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'a jamais été traitée ». La demande du fabricant cible les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Calquence[MC] pour cette indication. L'évaluation de l'acalabrutinib pour le traitement de la LLC réfractaire ou récidivante s'est déroulée en parallèle avec celle-ci; elle fait l'objet d'un autre avis au ministre (INESSS 2020).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La LLC est un cancer hématologique impliquant les lymphocytes B, dont la progression est généralement lente. Le pronostic de survie peut varier d'un an à plus de 10 ans. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2019, au Québec, 1 500 nouveaux cas de LLC ont été diagnostiqués et que 780 décès ont été enregistrés. La LLC affecte une population généralement âgée et fréquemment atteinte de comorbidités. Seulement 10 % des patients ont moins de 55 ans (Eichhorst 2015) et l'âge médian au diagnostic est d'environ 72 ans. La majorité des patients ne présente aucun symptôme lorsqu'une prise de sang de routine révèle une lymphocytose absolue menant à un diagnostic de LLC. En présence d'une maladie asymptomatique, un suivi clinique est privilégié, tandis qu'en présence d'une progression ou de l'apparition de symptômes, tels que les ganglions lymphatiques hypertrophiés, la fatigue et les sueurs nocturnes, un traitement est amorcé.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, qui a un potentiel curatif, est une option pouvant être considérée dans certains cas, mais elle s'adresse à un pourcentage limité de personnes. Ainsi, chez la majorité des patients, le traitement de la LLC demeure à visée palliative dans le but de prolonger la survie et de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie. L'âge, l'état de santé global, les comorbidités, la présence de facteurs de mauvais pronostic tels que la délétion au chromosome 17p (del17p) et IGVH (*immunoglobulin heavy chain variable region*) non muté, ainsi que la préférence des patients sont des éléments qui influencent le choix du traitement. Actuellement, au Québec, la fludarabine en association avec le cyclophosphamide et le rituximab (FCR) représente une option de traitement en première intention pour les patients de moins de 65 ans qui ont un bon état de santé global, une fonction rénale adéquate et qui présentent une mutation des gènes IGHV. Chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine, l'ibrutinib (Imbruvica[MC]), un inhibiteur de la BTK, constitue l'option thérapeutique privilégiée. Bien que d'autres alternatives de traitement soient disponibles en première intention, notamment le chlorambucil en association avec un anticorps monoclonal anti-CD20 (obinutuzumab ou rituximab), ces dernières ne sont que très peu ou pas utilisées en pratique clinique.

Besoin de santé

L'arrivée des inhibiteurs de BTK, plus particulièrement de l'ibrutinib, a changé l'évolution de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine, en allongeant considérablement la vie de ces derniers. Toutefois, l'ibrutinib est associé à certains effets indésirables tels que la douleur articulaire, les diarrhées et le rash à court terme, ainsi que l'hypertension artérielle et des problèmes cardiaques à plus long terme. En pratique clinique, la grande majorité des arrêts de traitement de l'ibrutinib sont liés aux saignements. Actuellement, il y a un besoin en première intention de traitement de la LLC pour de nouvelles molécules d'efficacité supérieure à celle des traitements disponibles et entraînant moins d'effets indésirables importants que l'ibrutinib.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ELEVATE-TN (Sharman 2020) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte ajustée par appariement non publiée, soumise par le fabricant.

L'étude ELEVATE-TN est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'acalabrutinib, en association ou non avec l'obinutuzumab, à celles de l'association chlorambucil/obinutuzumab. Elle a été réalisée sur 535 patients ayant eu un diagnostic de LLC et n'ayant reçu aucun traitement antérieur. Pour être admis, les patients devaient être âgés de 65 ans ou plus ou de plus de 18 ans et moins de 65 ans avec des comorbidités (clairance de la créatinine entre 30 et 69 ml/min ou un score de *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric* (CIRS-G) plus grand que 6). En outre, les sujets devaient notamment avoir un indice de performance selon l'ECOG de 0 à 2. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la présence ou non de la del17p, le statut de performance selon l'ECOG et la région géographique. Toutefois, seule la del17p a été retenue comme facteur de stratification, selon une règle préspécifiée dans le protocole. Les patients ont été répartis en trois groupes pour recevoir l'un des traitements suivants :

- L'acalabrutinib en monothérapie par voie orale, à la dose de 100 mg deux fois par jour.
- L'acalabrutinib par voie orale, à la dose de 100 mg deux fois par jour à partir du jour 1 du cycle 1, en association avec l'obinutuzumab par voie intraveineuse aux jours 1 (100 mg), 2 (900 mg), 8 (1 000 mg), et 15 (1 000 mg) du cycle 2 et au jour 1 (1 000 mg) des cycles 3 à 7.
- L'obinutuzumab par voie intraveineuse aux jours 1 (100 mg), 2 (900 mg), 8 (1 000 mg), et 15 (1 000 mg) du cycle 1 et au jour 1 (1 000 mg) des cycles 2 à 6, en association avec le chlorambucil par voie orale à la dose de 0,5 mg/kg aux jours 1 et 15 des cycles 1 à 6.

Il est à noter qu'un cycle est d'une durée de 28 jours. L'acalabrutinib était administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite. Les patients recevant l'association chlorambucil/obinutuzumab pouvaient recevoir l'acalabrutinib après la progression de la maladie.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression comparative entre les associations acalabrutinib/obinutuzumab et chlorambucil/obinutuzumab, évaluée par un comité indépendant. Le seuil de signification statistique de cette analyse a été établi à 0,012 selon la méthode de Lan-DeMets O'Brien-Fleming. Si l'association acalabrutinib/obinutuzumab s'avérait supérieure, les paramètres secondaires clés étaient évalués selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats de cette analyse, obtenus après un suivi médian de 28,3 mois, selon une population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ELEVATE-TN (Sharman 2020)

Paramètre d'évaluation[a]	Acalabrutinib/ obinutuzumab (n = 179)	Acalabrutinib (n = 179)	Chlorambucil/ obinutuzumab (n = 177)
Survie médiane sans progression	Non atteinte RRI 0,10 (IC95% 0,06-0,17); p < 0,0001[b]	Non atteinte RRI 0,20 (IC95% 0,13-0,30); p < 0,0001[b]	22,6 mois
Survie sans progression estimée à 24 mois[c]	93 %	87 %	47 %
RC/RCi[d]	14 %	1 %	5 %
Réponse complète[e]	13 %	1 %	5 %
Réponse tumorale objective[f]	94 %; p < 0,0001[b]	86 %; p = 0,08[b,g]	79 %
Survie médiane globale[h]	Non atteinte RRI 0,47 (IC95% 0,21-1,06); p = 0,06[b]	Non atteinte RRI 0,60 (IC95% 0,28-1,27); p = 0,16[b]	Non atteinte
Survie globale estimée à 24 mois[h]	95 %	95 %	92 %
Délai médian avant un traitement subséquent[i]	Non atteinte RRI 0,14 (IC95% 0,08–0,26]; p < 0,0001)[b]	Non atteinte RRI 0,24 ([IC95% 0,15–0,40]; p < 0,0001[b]	Non atteinte

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; RC/RCi : Réponse complète/réponse complète avec rémission hématologique incomplète; RRI : Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

a Évaluation selon le comité indépendant.
b Comparativement à l'association chlorambucil/obinutuzumab.
c Pourcentage estimé de patients n'ayant pas progressé ou étant décédés à 24 mois.
d Pourcentage de patients ayant eu une réponse complète ou une réponse complète avec rémission hématologique incomplète, déterminée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL, Hallek 2008).
e Pourcentage de patients ayant eu une réponse complète, déterminée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL, Hallek 2008).
f Pourcentage de patients ayant une réponse complète, une réponse complète avec rémission hématologique incomplète, une réponse partielle nodulaire ou réponse partielle, déterminée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL, Hallek 2008).
g Les résultats obtenus ne sont pas statistiquement significatifs, avec un seuil prédéfini de signification de 0,05.
h L'analyse est exploratoire en raison de la séquence hiérarchisée.
i L'analyse est exploratoire faute d'ajustement de la multiplicité des analyses.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et est jugée de bonne qualité méthodologique.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents.
- L'étude comporte un nombre suffisant de patients et leurs caractéristiques initiales sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, mais la réponse au traitement a été évaluée par un comité indépendant selon des critères reconnus.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte de la LLC. Toutefois, aucune donnée évaluant la survie sans progression comme un paramètre prédictif de la survie globale dans le contexte de l'évaluation d'un inhibiteur de BTK n'a été relevée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Le plan statistique est jugé adéquat, avec un ajustement de la multiplicité des analyses pour les paramètres primaire et secondaires.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 70 ans et 85 % d'entre eux étaient âgés de plus de 65 ans. La plupart des sujets présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1 (94 %). Environ 9 % des patients présentaient une del17p, 11 % présentaient une mutation du gène TP53, 18 % présentaient une délétion du gène 11q et 63 % ne présentaient pas de mutation des gènes IGHV.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie. Selon l'avis des experts consultés, le profil des patients inclus dans cette étude correspond à celui des sujets qui ne seraient pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine. Toutefois, 12 patients n'ayant pas rempli les critères d'admissibilité ont été inclus dans l'étude; ils auraient donc probablement pu recevoir par exemple du FCR. Il est cependant peu probable que ces entorses au protocole influencent les résultats de l'étude, en raison du faible nombre de patients impliqués (2,2 % de la population à l'étude).
- En ce qui a trait au comparateur, l'association chlorambucil/obinutuzumab est jugée acceptable puisqu'elle était l'association privilégiée au moment de la réalisation de l'étude. La valeur thérapeutique de ce traitement a d'ailleurs été reconnue par l'INESSS (INESSS 2015). Toutefois, dans le contexte québécois actuel, l'ibrutinib est le traitement le plus utilisé en première intention de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine. L'absence de données comparatives directes entre l'acalabrutinib, en association ou non avec l'obinutuzumab, et l'ibrutinib limite grandement la portée clinique des résultats de l'étude ELEVATE-TN.

Les résultats obtenus lors de l'analyse intermédiaire démontrent que l'acalabrutinib, en association ou non avec l'obinutuzumab, prolonge de façon statistiquement et cliniquement significative la survie sans progression des patients en première intention de traitement de la LLC, comparativement à l'association chlorambucil/obinutuzumab. Bien que l'ampleur du gain ne puisse être déterminé en raison du faible nombre d'événements survenus dans le groupe acalabrutinib, la réduction de 90 % du risque de progression ou de décès avec l'association et de 80 % avec la monothérapie est jugée cliniquement importante. Il est à noter que la survie médiane sans progression selon les investigateurs est plus importante (27,8 mois) que celle déterminée par le comité indépendant (22,6 mois) dans le groupe chlorambucil/obinutuzumab. Toutefois, les rapports des risques instantanés demeurent sensiblement les mêmes.

Les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinis suggèrent que les bénéfices sur la survie sans progression en faveur de l'acalabrutinib, en association ou non avec l'obinutuzumab, sont observés dans tous les sous-groupes évalués, y compris chez les patients présentant un biomarqueur associé à un risque élevé de progression. Ces analyses demeurent toutefois de nature exploratoire et doivent être interprétées avec prudence, notamment en raison du faible nombre de sujets dans certains sous-groupes.

Les résultats de la réponse tumorale objective montrent que la différence de 15 % entre l'association acalabrutinib/obinutuzumab et l'association chlorambucil/obinutuzumab est statistiquement significative. Elle ne l'est toutefois pas entre l'acalabrutinib seul et le comparateur. En ce qui concerne la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

survie globale, le pourcentage de patients en vie est élevé. Aucune différence entre les groupes n'a été observée. Des données à plus long terme sont nécessaires pour bien apprécier ce paramètre. Les traitements subséquents et le *crossover* pourraient cependant limiter l'interprétation des résultats de survie globale lors d'une analyse subséquente. Notons toutefois que les analyses ultérieures de ce paramètre demeureront de nature descriptive compte tenu de la séquence hiérarchique prédéterminée.

Un paramètre jugé cliniquement intéressant est le délai avant un traitement subséquent. Les résultats semblent montrer que l'association acalabrutinib/obinutuzumab et l'acalabrutinib seul retardent l'administration d'un traitement subséquent comparativement à l'association chlorambucil/obinutuzumab. Il est à noter qu'il y a peu de patients qui ont reçu un traitement subséquent dans les trois groupes et que 45 patients ont permuté dans le groupe acalabrutinib seul.

Une analyse *post hoc* comparant la survie sans progression entre les deux groupes recevant l'acalabrutinib révèle un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,49 (Intervalle de confiance de 95 % de 0,26 à 0,95) en faveur de l'association. De plus, il semble que la réponse à l'association soit plus profonde qu'avec la monothérapie, avec nettement plus de réponses complètes dans le groupe acalabrutinib/obinutuzumab. Selon ces observations, il semble que l'association soit plus efficace que la monothérapie. Toutefois, une incertitude quant à l'avantage d'ajouter l'obinutuzumab demeure, en raison de la nature exploratoire de l'analyse et du faible nombre d'événements.

Quant à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'association acalabrutinib/obinutuzumab et l'acalabrutinib seul ont été les céphalées (39,9 et 36,9 %, respectivement). La neutropénie (45 %) et la réaction à la perfusion (39,6 %) ont été les effets les plus communs avec le comparateur. L'incidence d'effets indésirables de grade 3 ou plus était plus importante avec les associations acalabrutinib/obinutuzumab (70,2 %) et chlorambucil/obinutuzumab (69,8 %) qu'avec l'acalabrutinib seul (49,7 %). Toutefois, la fréquence des abandons en raison des effets indésirables est similaire entre les groupes, soit de 9 à 14 %. Parmi les effets indésirables d'intérêt particulier avec l'association acalabrutinib/obinutuzumab et l'acalabrutinib seul, notons la survenue de fibrillation auriculaire (3,4 contre 3,9 %), de saignements (42,7 contre 39,1 %), d'hypertension (7,3 contre 4,5 %) et d'infections (69,1 et 65,4 %). Puisque les effets cardiaques sont habituellement observés à plus long terme, un suivi médian plus long est nécessaire afin de bien évaluer l'innocuité de l'acalabrutinib en association ou en monothérapie. Les effets indésirables survenus plus fréquemment avec l'association acalabrutinib/obinutuzumab qu'avec l'acalabrutinib seul sont notamment les neutropénies (31,5 contre 10,6 %), les réactions à la perfusion (13,5 contre 0 %) et les infections de grade 3 ou plus (20,8 contre 14 %). Toutefois, les experts consultés considèrent que l'ajout de l'obinutuzumab à l'acalabrutinib ne semble pas se faire au prix d'une toxicité additionnelle cliniquement importante. Il est à noter qu'en raison de la posologie d'administration requise par les trois traitements, la durée médiane d'exposition au traitement est différente entre les deux groupes, de 27,7 mois chez les sujets ayant reçu de l'acalabrutinib en association ou en monothérapie et de 5,6 mois avec le comparateur. Somme toute, la toxicité de l'association acalabrutinib/obinutuzumab et de l'acalabrutinib seul semble acceptable. Les effets indésirables observés peuvent être pris en charge, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

Une analyse de la qualité de vie non publiée a été effectuée dans le cadre de l'étude ELEVATE-TN. La fatigue importante a été mesurée à l'aide du questionnaire générique *European Organization for Research*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires Core 30 (EORTC QLQ-C30), lequel évalue les symptômes et les activités fonctionnelles des personnes atteintes d'un cancer, ainsi que le score à l'échelle *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - fatigue* (FACIT-Fatigue). Au moment de l'analyse à la semaine 96, plus de [redacted] % des patients évaluables dans chacun des groupes avaient rempli le questionnaire. Les résultats issus d'un rapport non publié révèlent que le score FACIT-Fatigue s'est amélioré par rapport au départ dans tous les groupes. Une amélioration statistiquement significative du score global de fatigue (SGF) a été constatée dans le groupe acalabrutinib/obinutuzumab comparativement au groupe chlorambucil/obinutuzumab ([redacted] contre [redacted] mois; p = [redacted]); la différence entre l'acalabrutinib seul et l'association chlorambucil/obinutuzumab ne l'est toutefois pas ([redacted] contre [redacted] mois; p = [redacted]). Les scores obtenus au questionnaire EORTC QLQ-C30 sont similaires à ce qu'ils étaient au départ dans tous les groupes de traitement. Ainsi, l'acalabrutinib, en association ou en monothérapie, ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients, comparativement à l'association chlorambucil/obinutuzumab. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison du devis ouvert de l'étude.

<u>Comparaison indirecte</u>

Dans le contexte québécois actuel, les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine en première intention de traitement de la LLC reçoivent principalement l'ibrutinib. En absence de données comparant directement ce traitement à l'acalabrutinib en association avec l'obinutuzumab ou en monothérapie, le fabricant a soumis une analyse indirecte ajustée par appariement non publiée, comparant notamment ces trois thérapies. Les analyses ont été réalisées à partir de données individuelles des patients de l'étude ELEVATE-TN et de données agglomérées des patients ayant reçu l'ibrutinib dans l'étude RESONATE-2 (Burger 2015, Barr 2018). Les comparaisons ont été ajustées en appariant différents facteurs pronostics et modificateurs de l'effet. Les paramètres analysés sont notamment la survie sans progression, la survie globale et l'innocuité. La comparaison comporte plusieurs scénarios dans lesquels il est possible d'observer l'effet des différents facteurs d'appariement. Le scénario retenu comprend 47 et 58 % de la population évaluable dans les groupes acalabrutinib/obinutuzumab et acalabrutinib seul, respectivement, et est apparié pour 10 covariables jugées pertinentes. Cependant, plusieurs facteurs pronostics et modificateurs de l'effet, notamment le statut del17p et TP53, considérés comme cliniquement importants par les experts consultés, n'ont pu être pris en compte.

Après appariement, les résultats ne permettent pas de distinguer l'efficacité de l'association acalabrutinib/obinutuzumab et de l'acalabrutinib seul de celle de l'ibrutinib, puisque les intervalles de confiance croisent le 1. Il est à noter que l'appariement en séquence de covariables fait peu fluctuer les résultats, ce qui est rassurant. En ce qui a trait à l'innocuité, les résultats suggèrent que, par rapport à l'ibrutinib, l'association acalabrutinib/obinutuzumab a un profil d'innocuité différent, c'est-à-dire que les effets indésirables désavantagent parfois l'une ou l'autre des thérapies, sans affecter la tolérance globale. Quant à l'acalabrutinib seul, les résultats suggèrent que, par rapport à l'ibrutinib, elle présente significativement moins de toxicité. La majorité des effets indésirables rapportés sont en fait en faveur de l'acalabrutinib, telles la pyrexie, l'hypertension artérielle, les hémorragies, la fatigue et les infections de grade 3 ou plus. L'appariement en séquence de covariables entraîne une faible modification des résultats, ce qui renforce l'analyse. Ainsi, le profil d'innocuité semble plus favorable à court terme avec l'acalabrutinib, comparativement à l'ibrutinib.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Cette analyse comporte plusieurs limites méthodologiques, notamment l'absence d'un comparateur commun qui engendre de nombreux biais. En effet, une comparaison non ancrée repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte, ce qui n'est pas le cas pour celle-ci. Un échec à une telle supposition introduit des biais dans les estimations. Il existe donc une incertitude importante quant à l'interprétation des résultats issus de cette comparaison indirecte.

Perspective du patient
Lors de l'évaluation de l'acalabrutinib, l'INESSS a reçu une lettre conjointe de l'organisme de bienfaisance « Lymphome Canada » et du Groupe de défense des patients de la LLC.

Le Groupe de défense des patients de la LLC a effectué trois sondages auprès de patients atteints notamment de LLC et de leurs proches aidants provenant de huit pays, dont le Canada et les États-Unis. Les personnes atteintes de LLC font souvent état d'une fatigue importante, d'un manque d'énergie, de ganglions lymphatiques hypertrophiés, d'infections fréquentes et de sueurs nocturnes, ce qui affecte leurs capacités de travailler et de s'acquitter de leurs activités quotidiennes. Ces patients sont également souvent forcés d'interrompre leurs activités et de s'isoler socialement afin d'éviter les infections. De plus, les incertitudes quant à leur avenir engendrent fréquemment stress et dépression. Les patients mentionnent que les traitements actuels ne parviennent pas toujours à contrôler les symptômes de façon satisfaisante et qu'ils sont associés à de nombreux effets indésirables, notamment la fatigue, les nausées, la diarrhée et les infections. Un besoin existe pour un nouveau traitement qui a une efficacité accrue, qui a peu d'effets indésirables et qui offre une meilleure qualité de vie.

Parmi les répondants, 22 ont reçu l'acalabrutinib en monothérapie et 9, en association avec l'obinutuzumab. Ceux-ci ont noté que le traitement avec l'acalabrutinib est efficace et que ses effets secondaires sont pour la plupart légers. Ces avantages permettraient aux patients de retrouver une meilleure qualité de vie et de contribuer à la société.

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Bien que le comparateur de l'étude ELEVATE-TN ne corresponde pas à celui actuellement privilégié dans la pratique clinique au Québec, cette étude montre que l'acalabrutinib, en association ou en monothérapie, est une thérapie efficace pour le traitement en première intention de la LLC et qu'il présente un profil d'innocuité acceptable.

L'utilisation de l'acalabrutinib, en association ou en monothérapie, pour le traitement de la LLC en première intention, chez les patients non admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine, est tributaire de l'appréciation des cliniciens quant à leur efficacité et à leur innocuité par rapport à l'ibrutinib. En absence d'une comparaison robuste entre ces traitements, les cliniciens soulignent que la plausibilité biologique ainsi que les résultats de la comparaison indirecte laissent croire que l'efficacité de ces deux inhibiteurs de la BTK est au moins similaire. De plus, l'analyse *post hoc* de l'étude ELEVATE-TN entre l'association acalabrutinib/obinutuzumab et l'acalabrutinib seul pourrait soutenir la plausibilité d'un bénéfice incrémental de l'association comparativement à l'ibrutinib. Au regard de l'innocuité, certains

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

cliniciens estiment que l'acalabrutinib pourrait être plus sécuritaire que l'ibrutinib, notamment en ce qui concerne les risques de saignements majeurs; la plus grande sélectivité de l'acalabrutinib et les résultats de la comparaison indirecte militent en faveur de l'acalabrutinib. Compte tenu de l'ampleur de l'incertitude entourant les données d'efficacité et d'innocuité à court terme et de l'absence de données à long terme, il est difficile pour les cliniciens de conclure formellement aux avantages, mentionnés précédemment, de l'acalabrutinib en association ou en monothérapie.

Les cliniciens sont d'avis que l'acalabrutinib, en association ou en monothérapie, permettra d'individualiser la thérapie en première intention de la LLC.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'acalabrutinib, en association ou non avec l'obinutuzumab, est démontrée pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Motifs de la position unanime

- L'acalabrutinib, en association ou non avec l'obinutuzumab, améliore de façon statistiquement et cliniquement significative la survie sans progression des patients, en comparaison de l'association chlorambucil/obinutuzumab.
- Aucun gain de survie globale n'a pu être observé avec l'acalabrutinib, en association ou non avec l'obinutuzumab, par rapport à l'association chlorambucil/obinutuzumab, après un suivi médian de 28,3 mois.
- Une analyse *post hoc* suggère une survie sans progression prolongée avec l'association acalabrutinib/obinutuzumab comparativement à la monothérapie. De plus, les réponses semblent plus profondes avec l'association. Toutefois, ces données sont d'un faible niveau de preuve qui ne permet pas de conclure formellement à cet avantage.
- Bien que l'association chlorambucil/obinutuzumab ne corresponde pas à l'option de traitement actuellement privilégiée au Québec, les bénéfices cliniques de cette dernière ont été reconnus par l'INESSS par le passé (INESSS 2015). Ainsi, l'acalabrutinib, en association ou non avec l'obinutuzumab, est considéré comme une thérapie efficace pour le traitement de la LLC en première intention.
- Le profil d'innocuité est jugé différent entre l'association acalabrutinib/obinutuzumab, l'acalabrutinib en monothérapie et l'association chlorambucil/obinutuzumab, sans que l'un soit considéré comme plus avantageux qu'un autre; la tolérance globale n'en est pas affectée. Ainsi, l'ajout de l'obinutuzumab à l'acalabrutinib ne semble pas se faire au prix d'une toxicité significative additionnelle.
- En absence d'une comparaison robuste entre l'acalabrutinib, en association ou en monothérapie, et l'ibrutinib, les membres sont d'avis qu'il est plausible que :
  - L'efficacité de l'acalabrutinib soit au moins similaire à celle de l'ibrutinib. Malgré des effets indésirables légèrement différents entre l'acalabrutinib seul et l'ibrutinib, le fardeau apparaît globalement comparable. Bien qu'il semble possible que l'acalabrutinib ait un profil d'innocuité favorable comparativement à celui de l'ibrutinib, l'incertitude des données actuelles à court terme et l'absence de données à long terme empêchent de conclure formellement à cet avantage.
  - L'efficacité de l'association acalabrutinib/obinutuzumab soit similaire à celle de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'ibrutinib. Bien qu'il soit plausible que l'association ait une efficacité supérieure à celle de l'ibrutinib, l'incertitude des données actuelles à court terme et l'absence de données à long terme empêchent de conclure formellement à cet avantage. Quant à l'innocuité, elle est jugée différentielle à celle de l'ibrutinib, c'est-à-dire que les effets indésirables désavantagent parfois l'une ou l'autre des thérapies sans affecter la tolérance globale.

- L'acalabrutinib, en association ou non avec l'obinutuzumab, représente une option de traitement supplémentaire pour le traitement de la LLC en première intention.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une capsule de 100 mg d'acalabrutinib est de 135,98 $. Son coût de traitement, selon la posologie d'un comprimé deux fois par jour, est de 7 615 $ par cycle de 28 jours. Ce coût est identique à celui de l'ibrutinib. Ces traitements sont donnés jusqu'à ce que la maladie progresse ou qu'une toxicité inacceptable apparaisse. Lorsque l'acalabrutinib est donné en association avec l'obinutuzumab, le coût de traitement est alors plus élevé pour 6 cycles (correspondant à la durée maximale de traitement avec l'obinutuzumab), soit 23 441 $ pour le cycle 2 et 12 890 $ pour les cycles 3 à 7. Le coût additionnel correspondant à l'ajout de l'obinutuzumab à l'acalabrutinib est de 42 204 $. Le coût de traitement de l'association est donc plus élevé que celui de l'ibrutinib.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Celle-ci a comme objectif d'évaluer l'efficience de l'acalabrutinib, en association ou non avec l'obinutuzumab, comparativement à l'association chlorambucil/obinutuzumab et à l'ibrutinib, pour le traitement de la LLC en première intention chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine. Cette analyse :

- se base sur un modèle de transition (Markov) aux trois états de santé suivants : la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 20 ans;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité des études ELEVATE-TN, RESONATE-2 ainsi que de la comparaison indirecte ajustée par appariement précitée. Les données d'efficacité sont extrapolées à l'aide de distributions paramétriques sur l'horizon temporel;
- intègre également l'efficacité des traitements subséquents pour informer la survie après la progression de la maladie, soit l'association vénétoclax/rituximab (étude MURANO, Seymour 2018) après un traitement à base d'un inhibiteur de la BTK et l'ibrutinib (étude RESONATE, Byrd 2014) après un traitement par chlorambucil/obinutuzumab;
- retient des valeurs d'utilité provenant de l'étude ELEVATE-TN (état de survie avant la progression) ainsi que de la documentation scientifique (état de survie après la progression). Des décréments d'utilité sont appliqués pour prendre en compte les conséquences des effets indésirables;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés notamment les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, les coûts liés à la prise en charge des effets indésirables, les coûts des suivis médicaux, les coûts des traitements subséquents ainsi que les coûts de fin de vie. De plus, les coûts assumés par les patients pour les frais non couverts par l'assurance maladie (p. ex. déplacement, stationnement, hébergement et médicaments de vente libre) sont considérés.

Selon le fabricant, l'acalabrutinib en monothérapie est une stratégie jugée [redacted] par rapport à l'ibrutinib, c'est-à-dire générant [redacted] d'années de vie pondérées par la qualité (QALY) et étant [redacted]

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

coûteuse. Selon les analyses de sensibilité effectuées, celui-ci serait toujours une option [redacted]. La probabilité que le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] %. De plus, toujours par rapport à l'ibrutinib, le RCUI de l'acalabrutinib en association avec l'obinutuzumab selon une approche probabiliste est estimé en moyenne à [redacted] $/QALY gagné. La probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] ou [redacted] %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable. Toutefois, il estime que seul l'ibrutinib serait un comparateur adéquat, compte tenu du fait qu'il s'agit du traitement le plus utilisé en pratique au Québec et que l'association chlorambucil/obinutuzumab est utilisée chez une très faible proportion de patients aux caractéristiques précises. L'INESSS a par ailleurs relevé des éléments affectant l'estimation des résultats et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- Coûts des traitements : Le prix de l'ibrutinib considéré par le fabricant est plus élevé que celui de la *Liste des médicaments* de la RAMQ. Il donc a été modifié à la baisse. De plus, le prix d'une fiole d'obinutuzumab a été modifié à la baisse pour correspondre à celui soumis et évalué par l'INESSS lors des évaluations antérieures de ce produit, soit 5 275,50 $ par 1 000 mg (INESSS 2015, INESSS 2018).
- Efficacité (survie sans progression) :
  - Acalabrutinib en monothérapie : Les données de la comparaison indirecte soumise par le fabricant n'ont pas démontré de différence statistiquement significative entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib sur ce paramètre. La différence d'efficacité entre ces deux traitements est ainsi retirée et une survie sans progression similaire est présumée. L'avis des experts consultés appuie cette conclusion.
  - Acalabrutinib en association avec obinutuzumab : À l'instar de la monothérapie, les données de la comparaison indirecte soumise par le fabricant n'ont pas démontré de différence statistiquement significative entre l'acalabrutinib/obinutuzumab et l'ibrutinib sur ce paramètre. Toutefois, dans la situation actuelle, certains éléments viennent soutenir la plausibilité d'un bénéfice incrémental. En effet, l'analyse *post hoc* précitée de l'étude ELEVATE-TN entre l'association acalabrutinib/obinutuzumab et l'acalabrutinib en monothérapie et la similarité d'effet anticipée entre l'acalabrutinib en monothérapie et l'ibrutinib soutiennent l'hypothèse d'un bénéfice incrémental de l'acalabrutinib/obinutuzumab comparativement à l'ibrutinib. Dans ce contexte, l'INESSS effectue une analyse comportant deux bornes au lieu de retenir un scénario de base. Pour la borne supérieure, la différence d'efficacité entre ces deux traitements a été retirée et une survie sans progression similaire est présumée (RRI = 1,00). Pour la borne inférieure, comme le fabricant le fait, le RRI de 0,61 provenant de la comparaison indirecte soumise pour quantifier les bénéfices différentiels est retenu.
- Innocuité : Le fabricant utilise les données des études ELEVATE-TN et RESONATE-2 pour informer sur la fréquence des effets indésirables. De plus, il se base sur la comparaison indirecte soumise pour justifier un profil d'innocuité plus avantageux de l'acalabrutinib en monothérapie comparativement à l'ibrutinib, principalement pour les infections, la fibrillation auriculaire et les saignements. Toutefois, cet avantage au regard de son profil d'innocuité est jugé incertain par l'INESSS. En effet, considérant les limites de la comparaison indirecte ainsi que la durée de suivi relativement courte, il est difficile d'estimer si les différences rapportées sont cliniquement significatives et si celles-ci auront un impact différentiel sur la prise en charge des patients ainsi que

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'utilisation de ressources médicales associées. À cet égard, dans le scénario de base, aucune différence sur la fréquence des effets indésirables n'est reconnue. En analyse de sensibilité, le profil d'innocuité avantageux de l'acalabrutinib en monothérapie est valorisé en se fondant sur une plausibilité et l'avis des experts consultés. Pour l'association acalabrutinib/obinutuzumab, le profil d'innocuité est jugé différent, mais pas plus avantageux que celui de l'ibrutinib.

- Valeurs d'utilité : À l'instar du fabricant, l'INESSS est d'avis que les valeurs d'utilité provenant des données de l'essai ELEVATE-TN (0,848 pour la survie avant la progression et 0,865 après la progression) ne sont pas adéquates afin de capturer la préférence d'être dans l'état sans progression de la maladie. Toutefois, les valeurs mises de l'avant par le fabricant n'ont pas été jugées adéquates, soit des valeurs provenant d'ELEVATE-TN et de la documentation scientifique (0,848 pour la survie avant la progression et 0,6 après la progression). À la suite d'une revue de la documentation scientifique, l'INESSS retient plutôt des valeurs d'utilité tirées des données de Kosmas (2015), malgré certaines limites présentes, notamment le fait que ces valeurs ne proviennent pas de patients atteints de LLC et qu'elles ont été recueillies chez un faible échantillon il y a plus de 5 ans. Néanmoins, les valeurs de Kosmas ont été intégrées dans l'évaluation de l'obinutuzumab (INESSS 2015) et sont jugées acceptables. Les valeurs ainsi retenues sont de 0,71 pour l'état avant la progression (correspondant à la survie sans progression sous traitement oral) et de 0,6 pour l'état après la progression (correspondant au résultat issu d'une pondération des états après la progression, notamment rapporté dans Becker [2016]). En outre, une analyse de sensibilité a été effectuée en utilisant la valeur de l'état avant la progression tirée d'ELEVATE-TN, soit 0,848 et 0,748 en guise de valeur d'utilité pour l'état après la progression, tirée d'une précédente évaluation par l'INESSS de l'association vénétoclax/rituximab pour le traitement de la LLC réfractaire/récidivante (INESSS 2019).

Une limite importante à l'analyse a de plus été relevée. Celle-ci porte sur les doses moyennes réellement utilisées de l'acalabrutinib et de l'ibrutinib. En effet, bien que peu fréquentes, les interruptions temporaires et les diminutions de doses n'ont pas été intégrées par le fabricant ni par l'INESSS. Considérant l'absence de données comparatives directes entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib, il est difficile de déterminer s'il existe une différence entre les deux molécules sur cet aspect. Étant donné que le coût de traitement est similaire, une différence de la dose moyenne réellement prise pourrait avoir un impact significatif sur les résultats de l'analyse d'efficience.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'acalabrutinib en monothérapie à l'ibrutinib pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en première intention chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS[a]				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[b]				
1. Coûts des traitements	0,05	0,05	6 685	122 437
2. Efficacité (survie sans progression)	0,00	~0,00	-79 215	Option moins coûteuse avec une différence marginale de bénéfices
3. Innocuité	0,05	0,05	-64 842	Option dominante[c]
4. Valeurs d'utilité 4a. Selon Kosmas (2015) 4b. Selon l'évaluation de l'association vénétoclax/rituximab (INESSS 2019)	 0,05 0,05	 0,04 0,05	 -68 542 -68 593	 Option dominante[c] Option dominante[c]
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4a	0,00	~0,00	~0,00	Coûts et bénéfices similaires[d,e]
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+4a	0,00	~0,00	-3 489	Option moins coûteuse avec une différence marginale de bénéfices[e]

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Les résultats de l'INESSS sont basés sur une analyse probabiliste de 5 000 itérations.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été effectuées par rapport au scénario de base du fabricant.

c Traitement qui génère plus de QALY et qui est moins coûteux que son comparateur.

d Ce résultat correspond également à celui obtenu dans une analyse de minimisation des coûts puisqu'il n'y a pas de différences d'efficacité et d'innocuité considérées.

e La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats, ceux-ci restent similaires selon une perspective du système public de soins de santé et de services sociaux (MSSS).

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le résultat le plus vraisemblable est le suivant : coûts et bénéfices similaires entre l'acalabrutinib en monothérapie et l'ibrutinib. Cela correspond également à ce qui serait obtenu dans une analyse de minimisation des coûts puisqu'il n'y a pas de différences d'efficacité et d'innocuité considérées. Selon l'analyse de sensibilité (borne inférieure), malgré la considération d'un profil d'innocuité à l'avantage de l'acalabrutinib, le résultat traduit une faible variation de bénéfices, jugée marginale (c'est-à-dire : ΔQALY tend vers 0) et des coûts légèrement inférieurs, sur un horizon temporel de 20 ans. Une borne supérieure n'a pas été réalisée, car l'INESSS croit peu plausible que l'acalabrutinib en monothérapie soit moins efficace que l'ibrutinib.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'acalabrutinib en association avec l'obinutuzumab à l'ibrutinib pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en première intention chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS[a]				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[b]				
1. Coûts des traitements	0,36	0,36	105 859	295 056
2. Efficacité (survie sans progression) 2a. Efficacité similaire 2b. Efficacité supérieure	 0,00 0,36	 ~0,00 0,36	 -30 179 40 904	 Option moins coûteuse avec une différence marginale de bénéfices 113 011
3. Valeurs d'utilité 3a. Selon Kosmas (2015) 3b. Selon l'évaluation de l'association vénétoclax/rituximab (INESSS 2019)	 0,37 0,36	 0,28 0,32	 41 961 40 974	 150 180 129 689
BORNE INFÉRIEURE				
1+2b+3a	0,36	0,27	106 299	386 563[c]
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2a+3a	0,00	~0,00	40 501	Option plus coûteuse avec une différence marginale de bénéfices[c]

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; RRI : rapport des risques instantanés.

a Les résultats de l'INESSS sont basés sur une analyse probabiliste de 5 000 itérations.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

c La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le RCUI, selon une perspective du système public de soins de santé et de services sociaux (MSSS), est de 378 010 $ pour la borne inférieure et la même conclusion demeure pour la borne supérieure.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le résultat de l'analyse pharmacoéconomique pour l'association acalabrutinib/obinutuzumab pourrait aller de 386 563 $/QALY gagné jusqu'à être une stratégie plus coûteuse et avec une différence de bénéfices jugée marginale (c'est-à-dire : ΔQALY tend vers 0).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement de l'acalabrutinib, en association ou non avec l'obinutuzumab, pour le traitement de la LLC en première intention chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine est soumise par le fabricant. Elle repose principalement sur des données épidémiologiques et différents constats découlant notamment de l'avis d'experts. Celles retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Taux de prévalence de la leucémie (au Canada, sur 5 ans)	0,04 %	s. o.
Proportion de cas de LLC parmi tous les cas de leucémie	44 %	s. o.
Pourcentage de patients traités en première intention	[redacted] %	s. o.
Pourcentage de patients pour lesquels un traitement à base de fludarabine est inapproprié	[redacted] %	s. o.
Proportion de nouveaux cas de LLC, non admissibles à la fludarabine, traités en première intention avec ibrutinib	s. o.	90 %
Nombre annuel de nouveaux patients sur ibrutinib	s. o.	127[a]
Pourcentage de patients couverts par la portion publique du RGAM du Québec	[redacted] %	81 %
Nombre de patients à traiter (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	174, 348 et 522[b]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché (en moyenne sur 3 ans) ▪ Chlorambucil en association avec l'obinutuzumab ▪ Ibrutinib ▪ Essais cliniques ou autres traitements non couverts	 [redacted] % [redacted] % s. o.	 5 % 90 % 5 %
Parts de marché de l'acalabrutinib (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	35 %, 45 % et 60 %
Proportion des patients qui recevront l'obinutuzumab en association avec l'acalabrutinib	[redacted] %	30 %
Provenance de ses parts de marché (en moyenne sur 3 ans) ▪ Chlorambucil en association avec obinutuzumab ▪ Ibrutinib	 [redacted] % [redacted] %	 5 % 95 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Intégration des patients dans l'analyse	Intégration instantanée	Intégration graduelle des nouveaux patients
Coût moyen annuel de traitement par patient ▪ Acalabrutinib en association avec l'obinutuzumab ▪ Acalabrutinib en monothérapie ▪ Chlorambucil en association avec l'obinutuzumab ▪ Ibrutinib	 [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $	 107 749 $[c] 88 887 $[c] 41 961 $[c] 88 887 $[c]

LLC : Leucémie lymphoïde chronique; RGAM : Régime général d'assurance médicaments; s. o. : Sans objet.

a Le nombre estimé se base sur la moyenne des nouveaux patients ayant commencé un traitement d'ibrutinib en première intention du traitement de la LLC à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1er juillet 2018 au 29 février 2020.

b Le nombre de patients à traiter a été calculé à rebours, soit à partir de la proportion de nouveaux patients traités par ibrutinib et du taux de couverture par la portion publique du RGAM. De plus, les patients incidents d'une année sont considérés comme des patients prévalents l'année suivante; ils s'additionnent donc d'une année à l'autre.

c Les coûts sont ajustés afin de tenir compte de la progression de la maladie des patients, estimée à partir des données provenant de l'estimateur Kaplan-Meier de l'étude ELEVATE-TN. À noter que dans le cas du chlorambucil en association avec l'obinutuzumab, il s'agit du coût dans la première année seulement puisque ce traitement se donne pour une durée maximale de 6 cycles.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il utilise une approche différente de celle du fabricant pour estimer le nombre de patients à traiter, essentiellement fondée sur une approche épidémiologique. Ainsi, l'Institut se base plutôt sur les moyennes mobiles par période de 12 mois provenant des statistiques de facturation de la RAMQ de l'ibrutinib sur la période commençant le 1er juillet 2018 et se terminant le 29 février 2020. Le nombre annuel de nouveaux patients ayant reçu l'ibrutinib en première intention du traitement de la LLC a ainsi été estimé à 127 par année et demeurerait relativement stable dans le temps. De plus, les patients incidents d'une année sont considérés comme des patients prévalents l'année suivante; ils sont donc cumulatifs pour atteindre 522 la troisième année. Cela diffère de l'analyse du fabricant, qui considère un nombre de patients relativement stable d'une année à l'autre (sans cumul). De plus, des modifications ont été apportées sur un ensemble de valeurs et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Parts de marché de l'acalabrutinib : En raison de l'appréciation des données par les experts quant au profil d'innocuité possiblement plus favorable de l'acalabrutinib comparativement à l'ibrutinib et de la possibilité donnée aux cliniciens de l'associer à l'obinutuzumab, les experts ont jugé que les parts de marché du fabricant étaient fortement sous-estimées. Celles-ci ont donc été rehaussées pour atteindre 60 % à la troisième année. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Proportion des patients qui recevront l'obinutuzumab en association avec l'acalabrutinib : Le fabricant estime que cette proportion serait marginale (environ [redacted] %). Toutefois, sur la base des résultats de l'étude ELEVATE-TN, les experts ont jugé qu'en pratique, beaucoup de cliniciens seraient tentés par l'ajout d'un anti-CD20 à un inhibiteur de la BTK. Ainsi, il est plutôt attendu qu'environ le tiers (30 %) des patients recevraient l'association. Cette modification augmente de manière très importante les coûts estimés. De plus, durant les sept premiers cycles, ceux-ci seront assumés entièrement par les établissements de santé, et ce, pour l'ensemble des patients, y compris ceux qui ne sont pas couverts par la portion publique du RGAM, puisqu'en vertu de la circulaire concernant les responsabilités des établissements en regard de la chimiothérapie contre le cancer (circulaire 2000-028), l'ensemble des traitements doit être pris en charge par les établissements.
- Coût moyen de traitement par patient : Le fabricant ne considère pas, dans son analyse de base, la possibilité que la maladie des patients progresse et que ceux-ci interrompent donc plus tôt leur traitement. À partir des données de l'estimateur Kaplan-Meier de l'étude ELEVATE-TN, l'INESSS a ajusté les coûts de traitement pour tenir compte de la proportion de patients dont la maladie progressera pendant chacun des traitements. Cette modification diminue les coûts estimés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de Calquence[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en première intention chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	675 654 $	1 220 947 $	1 433 764$	3 330 365 $
Nombre de personnes	17	32	39	70[b]
RAMQ[c]	1 970 934 $	6 715 211 $	13 099 132 $	21 785 277 $
Nombre de personnes	39	99	178	178[d]
IMPACT NET				
Établissements	1 097 006 $	2 020 327 $	2 365 003 $	5 482 336 $
RAMQ[e]	-500 321 $	-561 683 $	-130 634 $	-1 192 638 $
Total	596 685 $	1 458 644 $	2 234 369 $	4 289 698 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[f]			3 588 905 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[g]			6 508 082 $

a Les estimations considèrent seulement le coût de l'acalabrutinib.

b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle l'administration de l'association acalabrutinib/obinutuzumab ne se ferait que pendant les sept premiers cycles dans les établissements de santé, et qu'ensuite les patients poursuivraient l'acalabrutinib en monothérapie en milieu communautaire.

c Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre. À noter que le nombre total de patients ayant reçu l'acalabrutinib (RAMQ et établissements) est de 191 patients sur 3 ans.

e Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion moins élevée de patients qui recevront l'association acalabrutinib/obinutuzumab (20 au lieu de 30 %).

g Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion plus élevée de patients qui recevront l'association acalabrutinib/obinutuzumab (50 au lieu de 30 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 4,3 M$ pourraient s'ajouter sur le budget du système public de soins de santé et de services sociaux, dans les trois premières années suivant l'inscription de l'acalabrutinib. Ils consisteraient, sur trois ans, en des coûts additionnels de 5,5 M$ sur le budget des établissements de santé et des économies d'environ 1,2 M$ sur le budget de la RAMQ. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 70 patients recevraient les 7 premiers cycles de l'association acalabrutinib/obinutuzumab en établissement au cours de ces années et que 178 patients assurés par la portion publique du RGAM recevraient la monothérapie d'emblée ou poursuivraient leur traitement avec l'acalabrutinib seul (après les 6 cycles d'association avec l'obinutuzumab). À noter que le nombre total de patients qui recevront l'acalabrutinib (RAMQ et établissements) est estimé à 191 patients sur 3 ans.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire l'acalabrutinib, en association ou non avec l'obinutuzumab, sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'acalabrutinib seul semble avoir une efficacité comparable à celle de l'ibrutinib. Quant à l'innocuité, il est plausible que l'acalabrutinib présente un profil d'innocuité plus favorable que celui de l'ibrutinib, mais l'incertitude des données actuelles à court terme et l'absence de données à long terme empêche de conclure formellement à cet avantage.
- L'association acalabrutinib/obinutuzumab semble d'une efficacité et d'une innocuité similaires à celles de l'ibrutinib. Une incertitude demeure quant à l'avantage d'ajouter l'obinutuzumab en ce qui a trait à l'efficacité, en raison de l'incertitude des données actuelles à court terme et de l'absence de données à long terme.
- L'acalabrutinib représente une option de traitement supplémentaire en première intention de traitement de la LLC chez les patients non admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine.
- L'acalabrutinib en monothérapie est une stratégie de traitement jugée efficiente comparativement à l'ibrutinib, compte tenu d'un coût de traitement et des bienfaits cliniques (efficacité et innocuité) estimés similaires. Pour sa part, l'acalabrutinib en association à l'obinutuzumab est une stratégie de traitement non efficiente comparativement à l'ibrutinib compte tenu de résultats jugés trop élevés, notamment le ratio coût-utilité incrémental de la borne inférieure estimé à 386 563 $/QALY gagné. L'acalabrutinib, en association ou non avec l'obinutuzumab, est donc jugé non efficient dans son ensemble. De plus, il convient de rappeler que l'INESSS n'avait pas été en mesure de conclure quant à l'efficience de l'ibrutinib pour cette indication (INESSS 2017).
- L'inscription de l'acalabrutinib, en association ou non avec l'obinutuzumab, en première intention de traitement de la LLC engendrait des coûts additionnels d'environ 5,5 M$ pour les établissements de santé et des économies d'environ 1,2 M$ pour la RAMQ, pour une incidence budgétaire totale de 4,3 M$ sur le budget du système de santé public. Les coûts additionnels sont presque exclusivement associés au fait d'administrer l'obinutuzumab en association avec l'acalabrutinib.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'acalabrutinib, en association ou non avec l'obinutuzumab, pour le traitement de première intention de la LLC constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- En dépit du coût de traitement similaire entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib, la possibilité de combiner l'acalabrutinib à l'obinutuzumab, du fabricant Roche, sans bénéfice additionnel clairement démontré, fait que l'INESSS estime qu'une atténuation du fardeau économique de plus grande ampleur que celle réalisée avec l'ibrutinib serait attendue pour l'acalabrutinib spécifiquement.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles pour Imbruvica[MC] (ibrutinib) et Gazyva[MC] (obinutuzumab). Un rabais ou une ristourne sur l'ibrutinib rendrait inefficient l'acalabrutinib en

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

monothérapie et augmenterait l'inefficience de l'association acalabrutinib/obinutuzumab. L'analyse d'impact budgétaire serait également défavorablement influencée. De plus, un rabais ou une ristourne sur l'obinutuzumab diminuerait l'inefficience de l'acalabrutinib/obinutuzumab.

- À partir de l'analyse d'impact budgétaire de l'INESSS, chaque baisse de 1 % du prix de l'acalabrutinib réduit de 80 344 $ l'impact budgétaire net total sur trois ans.
- L'association vénétoclax/obinutuzumab pour le traitement de première intention des patients atteints de LLC fait présentement l'objet d'une évaluation à des fins d'inscription par l'INESSS. Advenant l'ajout de cette indication au vénétoclax, la proportion de patients pouvant recevoir un inhibiteur de la BTK en première intention serait réduite.

Gazyva[MC]

En cohérence avec la recommandation d'inscrire l'acalabrutinib, en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement de première intention de la LLC, une indication reconnue devrait être ajoutée à l'obinutuzumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*. L'indication reconnue proposée est la suivante :

- pour le traitement des personnes atteintes de leucémie lymphoïde chronique, selon l'indication reconnue pour l'acalabrutinib.

Imbruvica[MC]

Dans un souci de concordance, si l'acalabrutinib est inscrit sur les listes des médicaments, les indications reconnues pour le paiement de l'ibrutinib pour le traitement de la LLC devraient être modifiées. Elles permettraient aussi de ne pas à avoir à spécifier le statut cytogénétique (ex : del17p, IGHV muté) de la maladie. Elles deviendraient les suivantes :

- en monothérapie, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique, chez les personnes ~~ne présentant pas de délétion 17p~~ :
  - **pour qui une chimiothérapie à base de fludarabine n'est pas indiquée en raison des résultats de la cytogénétique ou** qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine ~~en raison d'un état de santé trop précaire, notamment dû à un âge avancé, une fonction rénale altérée ou un score total supérieur ou égal à 6 sur l'échelle Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)~~;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

~~♦ pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique chez les personnes présentant une délétion 17p :~~

~~• symptomatiques et nécessitant un traitement;~~

~~et~~

~~• dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.~~

~~La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.~~

~~Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.~~

~~L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 420 mg.~~

♦ pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique réfractaire ou récidivante chez les personnes :

• **pour qui une chimiothérapie à base de fludarabine n'est pas indiquée en raison des résultats de la cytogénétique** ou qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine ~~un traitement contenant un analogue des purines pour l'une des raisons suivantes :~~

~~- état de santé trop précaire notamment en raison d'un âge avancé, d'une fonction rénale altérée ou d'un score total supérieur ou égal à 6 sur l'échelle Cumulative Illness Rating Scale (CIRS);~~

~~- intervalle sans progression de moins de 36 mois à la suite d'un traitement combinant la fludarabine et le rituximab;~~

~~- délétion 17p;~~

~~- intolérance sérieuse;~~

et

• dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

~~L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 420 mg.~~

Il est à noter que l'ibrutinib n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, si celui-ci a été administré pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Barr PM, Robak T, Owen C, et coll.** Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. Haematologica 2018;103:1502-10.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Becker U, Briggs AH, Moreno SG, et coll.** Cost-Effectiveness Model for Chemoimmunotherapy Options in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Unsuitable for Full-Dose Fludarabine-Based Therapy. Value Health 2016;19(4):374-82.
- **Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et coll.** Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2015; 373(25):2425-37.
- **Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et coll**. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014;371:213-23.
- **Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et coll.** Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 Suppl 5: v78-84.
- **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et coll.** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leu kemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Canc er Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111(12):5446-56
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Gazyva[MC] – Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc: INESSS;2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2015/Gazyva_2015_06_CAV.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Gazyva[MC] – Lymphome folliculaire. Québec. Qc: INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2018/Gazyva_2018_09.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Imbruvica[MC] – Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc: INESSS;2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2017/Imbruvica_LLC_2017_02.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Venclexta[MC] – Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc: INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Venclexta_2019_05.pdf
- **Kosmas CE, Shingler SL, Samantha K, et coll.** Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. Leuk Lymphoma 2015;56(5):1320-6.
- **Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et coll.** Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2018;378(12):1107-20.
- **Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et coll.** Acalabrutinib With or Without Obinutuzumab Versus Chlorambucil and Obinutuzumab in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukaemia: The Randomised, Controlled, Phase 3 ELEVATE TN Trial. Lancet 2020;395(10232):1278-91

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

CALQUENCE[MC]

Leucémie lymphoïde chronique réfractaire ou récidivante

Avis transmis au ministre en septembre 2020

Marque de commerce : Calquence
Dénomination commune : Acalabrutinib
Fabricant : AZC
Forme : Capsule
Teneur : 100 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Calquence[MC] sur les listes des médicaments, pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) réfractaire ou récidivante (R/R), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- en monothérapie pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique réfractaire ou récidivante, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

  Il est à noter que l'acalabrutinib n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, si celui-ci a été administré pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

Évaluation

L'*appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'acalabrutinib est un inhibiteur hautement sélectif de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), laquelle est une molécule de signalisation qui intervient dans la voie du récepteur de l'antigène des lymphocytes B (BCR, pour *B cell receptor*) et des récepteurs de cytokines. Cette voie est impliquée dans la survie et la prolifération des lymphocytes B, et est essentielle à l'adhésion cellulaire, au transport intracellulaire des protéines, de même qu'au chimiotactisme de ces cellules.

L'acalabrutinib s'administre par voie orale et est notamment indiqué « en monothérapie pour le traitement des patients atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur ». Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Calquence[MC] pour cette indication. L'évaluation de l'acalabrutinib pour le traitement de première intention de la LLC s'est déroulée en parallèle avec celle-ci; elle fait l'objet d'un autre avis au ministre (INESSS 2020)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La LLC est un cancer hématologique impliquant les lymphocytes B, dont la progression est variable d'une personne atteinte à l'autre, mais souvent lente. Le pronostic de survie peut varier d'un an à plus de 10 ans. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2019, au Québec, 1 500 nouveaux cas de LLC ont été diagnostiqués et que 780 décès ont été enregistrés. La LLC affecte une population généralement âgée et fréquemment atteinte de comorbidités. Approximativement 10 % des patients ont moins de 55 ans (Eichhorst 2015) et l'âge médian au diagnostic est d'environ 72 ans. La majorité des patients ne présente aucun symptôme lorsqu'une prise de sang de routine révèle une lymphocytose absolue menant à un diagnostic de LLC. En présence d'une maladie asymptomatique, un suivi clinique est privilégié, tandis qu'en présence d'une progression ou de l'apparition de symptômes tels que les ganglions lymphatiques hypertrophiés, la fatigue et les sueurs nocturnes, un traitement est amorcé.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, qui a un potentiel curatif, est une option pouvant être considérée dans certains cas, mais elle s'adresse à un pourcentage limité de personnes. Ainsi, chez la majorité des patients, le traitement de la LLC demeure à visée palliative, dans le but de prolonger la survie et de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie. L'âge, l'état de santé global, les comorbidités, la présence de facteurs de mauvais pronostic ainsi que la préférence des patients sont des éléments qui influencent le choix du traitement. Actuellement au Québec, l'ibrutinib (Imbruvica[MC]), un inhibiteur de la BTK, constitue l'option thérapeutique privilégiée en première intention chez la très grande majorité des patients (80 à 90 %). La fludarabine en association avec le cyclophosphamide et le rituximab (FCR) représente une option de traitement pour les patients de moins de 65 ans qui ont un bon état de santé global, une fonction rénale adéquate et qui présentent une mutation des gènes IGHV (*immunoglobulin heavy chain variable region*). Bien que d'autres alternatives de traitement soient disponibles en première intention, notamment le chlorambucil en association avec un anticorps monoclonal anti-CD20 (obinutuzumab), de même que la bendamustine en combinaison avec le rituximab (BR), ces dernières ne sont que très peu ou pas utilisées en pratique clinique. Pour le traitement de la maladie réfractaire ou récidivante, l'ibrutinib en monothérapie représente le standard de soin chez les patients ne l'ayant pas

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

reçu antérieurement. Le vénétoclax (Venclexta[MC]) en association avec le rituximab, suivi du vénétoclax seul, constitue l'option privilégiée après un échec à l'ibrutinib. L'idélalisib (Zydelig[MC]) en combinaison avec le rituximab (IdR) représente une autre option de traitement, mais n'est que très peu employée en raison de sa toxicité importante.

Besoin de santé

La LLC R/R est une maladie généralement incurable. À ce stade de la maladie, les options disponibles sont associées à des effets indésirables importants : l'idélalisib n'est pratiquement plus utilisé en pratique clinique en raison de son profil d'innocuité défavorable; l'ibrutinib et le vénétoclax sont généralement bien tolérés, mais la survenue d'effets indésirables, dont certains se manifestent après plusieurs années d'utilisation de l'ibrutinib, peut mener à leur abandon. Il existe donc un besoin de traitements présentant un profil d'innocuité favorable par rapport au standard de soin actuel, qui retardent la progression de la maladie et augmentent la survie.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude ASCEND (Ghia 2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte ajustée par appariement, non publiée.

L'étude ASCEND est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'acalabrutinib en monothérapie à celles de l'association IdR ou de l'association BR. Elle a été réalisée sur 310 adultes atteints de LLC R/R. Pour être admis, les patients devaient notamment avoir reçu au moins un traitement systémique antérieur, avoir un indice de performance selon l'ECOG de 0 à 2 et présenter une maladie active nécessitant un traitement. Ceux ayant déjà été traités par l'ibrutinib, l'idélalisib ou le vénétoclax étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la présence ou non de la délétion 17p (del17p), le statut de performance selon l'ECOG (0 ou 1, ou 2) et le nombre de traitements antérieurs reçus (1 à 3, ou 4 et plus). Les patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir l'un des traitements suivants :

- L'acalabrutinib en monothérapie par voie orale, à la dose de 100 mg deux fois par jour.
- Un traitement, au choix des investigateurs, parmi les suivants :
  - L'association IdR : L'idélalisib par voie orale, à la dose de 150 mg deux fois par jour, en association avec le rituximab par voie intraveineuse à raison de 375 mg/m^2 au jour 1 du premier cycle, de 500 mg/m^2 toutes les deux semaines pour quatre doses et de 500 mg/m^2 toutes les quatre semaines pour trois doses.
  - L'association BR : La bendamustine par voie intraveineuse, à la dose de 70 mg/m^2 aux jours 1 et 2 de chaque cycle de 28 jours, pendant un maximum de 6 cycles, en association avec le rituximab par voie intraveineuse à raison de 375 mg/m^2 au jour 1 du premier cycle, de 500 mg/m^2 au jour 1 des cycles subséquents jusqu'à un maximum de 6 cycles.

Dans le cadre de l'étude, l'acalabrutinib a été assigné à 154 patients, l'association IdR à 118 patients et l'association BR à 35 patients. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose réduite. Les patients recevant l'un des traitements au choix des investigateurs pouvaient recevoir l'acalabrutinib après la progression de la maladie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Une analyse intermédiaire, laquelle est considérée comme l'analyse finale, a été réalisée après la survenue de 95 événements de progression ou de décès, soit après 80 % des événements visés par l'analyse finale. Le seuil de signification statistique de cette analyse a été établi à 0,012 selon la méthode de Lan-DeMets O'Brien-Fleming. Si l'acalabrutinib s'avérait supérieur aux traitements au choix des investigateurs, les paramètres secondaires clés étaient évalués selon l'approche hiérarchisée suivante : le taux de réponse globale évalué par un comité indépendant, suivi de la survie globale. Les principaux résultats de cette analyse, obtenus après un suivi médian de 16,1 mois, selon une population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ASCEND (Ghia 2020)

Paramètre d'efficacité après un suivi médian de 16,1 mois	Acalabrutinib (n = 155)	IdR ou BR[a] (n = 155)	RRI (IC95 %) et valeur p
Survie médiane sans progression[b,c]	Non atteinte	16,5 mois	0,31 (0,20 à 0,49) p < 0,0001[d]
Réponse globale[b,c,e]	81 %	75 %	p = 0,22
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,84 (0,42 à 1,66) p = 0,61

BR : Bendamustine/rituximab; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IdR : Idélalisib/rituximab; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Traitement au choix de l'investigateur.
b Évaluation selon le comité indépendant.
c Évaluation réalisée selon les critères modifiés de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) de 2008 (Hallek 2008, Cheson 2012).
d Le seuil prédéfini de signification statistique est de 0,012, calculé selon la méthode de Lan-DeMets O'Brien-Fleming.
e Pourcentage de patients présentant une réponse complète, une réponse complète avec récupération incomplète de la moelle osseuse, une réponse partielle ou une réponse partielle nodulaire.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et est jugée de bonne qualité méthodologique.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents.
- L'étude comporte un nombre suffisant de patients et leurs caractéristiques initiales sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets, ni des investigateurs, mais la réponse au traitement a été évaluée à l'aveugle par un comité indépendant, selon des critères reconnus.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte de la LLC R/R.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les traitements comparateurs sont jugés acceptables puisque leurs bénéfices cliniques ont été reconnus par l'INESSS par le passé. Toutefois, ils ne correspondent pas aux traitements actuellement privilégiés dans la pratique clinique au Québec.
  - L'association IdR n'est que très rarement utilisée au Québec, en raison de son profil d'innocuité défavorable.
  - L'association BR est utilisée dans certains établissements du Québec chez quelques patients spécifiques, mais dans un contexte de nécessité médicale particulière.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Dans le contexte québécois actuel, l'ibrutinib aurait été le comparateur le plus pertinent puisqu'il constitue la principale option thérapeutique pour le traitement des patients atteints de LLC R/R ne l'ayant pas reçu antérieurement. L'absence de données comparatives directes entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib limite la portée clinique des résultats de l'étude ASCEND.

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 67 ans, 67 % sont des hommes et 92 % sont caucasiens. La plupart des sujets présentent un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1 (87 %) ainsi qu'un cancer de stade Rai de 0 à 2 (58 %). Environ 16 % des patients présentaient une délétion du gène 17p, 24 % présentaient une mutation TP53, 27 % présentaient une délétion du gène 11q et 78 % ne présentaient pas de mutation des gènes IGHV.
- De l'avis des experts, la population étudiée est globalement représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats obtenus lors de l'analyse intermédiaire, après un suivi médian de 16,1 mois, démontrent que l'acalabrutinib prolonge significativement la survie sans progression des patients atteints d'une LLC R/R, comparativement à IdR ou BR. Bien que l'ampleur du gain ne puisse être déterminée en raison du faible nombre d'événements survenus dans le groupe acalabrutinib lors de l'analyse, la réduction de 69 % du risque de progression ou de décès est jugée importante. Les résultats sur la survie sans progression évaluée par les investigateurs appuient ceux du comité indépendant. Les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinis suggèrent que les bénéfices sur la survie sans progression en faveur de l'acalabrutinib sont observés dans tous les sous-groupes évalués, y compris chez les patients présentant un biomarqueur associé à un risque élevé de progression. Ces analyses demeurent toutefois de nature exploratoire et doivent être interprétées avec prudence, notamment en raison du faible nombre de sujets dans certains sous-groupes.

Le taux de réponse globale est similaire entre les groupes; aucune différence statistiquement significative n'est observée. Notons que très peu de réponses complètes ont été observées (aucune dans le groupe acalabrutinib et deux [1,3 %] dans le groupe IdR/BR). En ce qui concerne la survie globale, le pourcentage de patients en vie est élevé et semblable entre les groupes et aucune différence entre les groupes n'a été observée. Des données à plus long terme sont nécessaires pour bien apprécier ce paramètre. Les traitements subséquents et le crossover pourraient cependant limiter l'interprétation des résultats de survie globale lors d'une analyse subséquente. Notons toutefois que les analyses ultérieures de ce paramètre demeureront de nature descriptive, compte tenu du fait que la séquence hiérarchique prédéterminée des analyses a été précédemment brisée.

Quant à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'acalabrutinib ont été les céphalées (22 %); la diarrhée (47 %) et la neutropénie (45 %) ont été les plus nombreux avec IdR, tandis que la neutropénie (34 %), les réactions d'infusion (23 %), la fatigue (23 %) et les nausées (20 %) ont été les plus fréquents avec BR. L'incidence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 est plus élevée avec IdR (86 %) qu'avec l'acalabrutinib (45 %) ou BR (43 %). Il en est de même en ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables (47, 11 et 17 %), respectivement). Parmi les effets indésirables d'intérêt particulier avec l'acalabrutinib, notons la survenue de fibrillation auriculaire (5 %), d'hémorragies (26 %), d'infections (57 %) et de cancers secondaires (14 %). Cependant, peu de ceux-ci se sont avérés de grade 3 ou plus. De l'avis des experts, le profil d'innocuité de l'acalabrutinib est

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

acceptable puisque la prise en charge des effets indésirables, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose, permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

La qualité de vie des patients atteints d'une LLC R/R et présentant initialement une fatigue importante a été mesurée à l'aide du questionnaire générique EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires Core 30*), lequel évalue les symptômes et les activités fonctionnelles des personnes atteintes d'un cancer. Au moment de l'analyse à la semaine 48, 80 % (n = 31) des patients évaluables du groupe acalabrutinib et 78 % (n = 40) des patients évaluables du groupe IdR/BR avaient rempli le questionnaire. Les résultats issus d'un rapport non publié ne révèlent aucune différence cliniquement significative sur l'état de santé global et la fatigue entre les groupes. Le devis ouvert et la faible taille d'échantillon limitent cependant l'interprétation de ces résultats.

Comparaison indirecte

Dans le contexte québécois actuel, les patients dont le cancer a progressé à la suite d'un traitement reçoivent principalement l'ibrutinib, ou du vénétoclax en association avec du rituximab après un échec à l'ibrutinib. En absence de données comparant directement ces traitements à l'acalabrutinib, le fabricant a soumis une analyse indirecte ajustée par appariement non publiée comparant, dans un premier temps, l'acalabrutinib à l'ibrutinib, et, dans un deuxième temps, l'acalabrutinib à l'association vénétoclax/rituximab. Les analyses ont été réalisées à partir de données individuelles des patients de l'étude ASCEND, de l'étude RESONATE (Byrd 2014, Brown 2018, Brown 2014 [poster]) et de l'étude Murano (Seymour 2018). Les comparaisons ont été ajustées en appariant différents facteurs pronostics et modificateurs de l'effet. Les paramètres analysés sont la survie sans progression, la survie globale et l'innocuité.

De l'avis de l'INESSS, compte tenu de la place potentielle de l'acalabrutinib dans la thérapie, l'ibrutinib constitue le comparateur d'intérêt dans la pratique clinique. Ainsi, la comparaison indirecte entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib présente davantage de pertinence clinique. Elle comporte cependant d'importantes limites. N'étant pas ancrée par un comparateur commun, cette comparaison indirecte repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostics et les modificateurs d'effet sont pris en compte par les ajustements. Toutefois, certains facteurs pronostics pertinents, notamment le type de traitement antérieur, la durée de la réponse aux traitements antérieurs et le délai depuis le diagnostic, n'ont pas été considérés, ce qui introduit des biais dans les estimations. De plus, une grande hétérogénéité entre les populations a été relevée. De l'avis des experts, la population de l'étude RESONATE semble présenter une maladie plus avancée que celle de l'étude ASCEND. De ce fait, l'appariement en fonctions des différentes covariables sélectionnées a eu pour effet de réduire considérablement le nombre de patients du groupe acalabrutinib; au total, seulement [redacted] patients ([redacted] %) ont pu être appariés. Cela diminue le nombre d'événements évaluables, entraîne des biais importants et réduit la puissance de la comparaison. Par ailleurs, le devis ouvert des études et les variations de la définition de certains effets indésirables limitent l'interprétation des données d'innocuité.

Compte tenu de l'ensemble des limites énoncées, les résultats de la comparaison indirecte entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib sont d'empreints d'une trop grande d'incertitude pour être retenus.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Perspective du patient
Lors de l'évaluation de l'acalabrutinib, l'INESSS a reçu une lettre conjointe de l'organisme de bienfaisance « Lymphome Canada » et du Groupe de défense des patients de la LLC.

Le Groupe de défense des patients de la LLC a effectué trois sondages auprès de patients atteints notamment de LLC et de leurs proches aidants provenant de huit pays, dont le Canada et les États-Unis. Les personnes atteintes de LLC font souvent état d'une fatigue importante, d'un manque d'énergie, de ganglions lymphatiques hypertrophiés, d'infections fréquentes et de sueurs nocturnes, ce qui affecte leurs capacités de travailler et de s'acquitter de leurs activités quotidiennes. Ces patients sont également souvent forcés d'interrompre leurs activités et de s'isoler socialement, afin d'éviter les infections. De plus, les incertitudes quant à leur avenir engendrent fréquemment stress et dépression. Les patients mentionnent que les traitements actuels ne parviennent pas toujours à contrôler les symptômes de façon satisfaisante et qu'ils sont associés à de nombreux effets indésirables, notamment la fatigue, les nausées, la diarrhée et les infections. Il existe le besoin d'un nouveau traitement d'efficacité accrue, qui a peu d'effets indésirables et qui offre une meilleure qualité de vie. Parmi les répondants, 20 ont reçu l'acalabrutinib. La moitié de ceux-ci ont rapporté que ce médicament avait maîtrisé tous leurs symptômes. Les effets secondaires les plus fréquemment signalés avec l'acalabrutinib incluent la diarrhée, les maux de tête et les douleurs articulaires ou musculaires. Toutefois, la plupart des patients considèrent que ces événements altèrent peu leur qualité de vie. Enfin, ils évoquent que, contrairement à certaines options thérapeutiques actuelles, l'administration de l'acalabrutinib peut se faire dans le confort de leur foyer et ne nécessite pas de déplacements dans les hôpitaux ou dans les centres de soins oncologiques, ce qui représente un avantage réel pour les patients et leurs proches aidants.

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Bien que les comparateurs de l'étude ASCEND ne correspondent pas à ceux actuellement privilégiés dans la pratique clinique au Québec, cette étude montre que l'acalabrutinib est une thérapie efficace pour le traitement de la LLC R/R et qu'il présente un profil d'innocuité acceptable.

Il ne serait pas recommandé d'utiliser l'acalabrutinib chez les patients ayant eu un échec antérieur à l'ibrutinib, compte tenu de la similitude de leur mécanisme d'action. Ainsi, dans le contexte québécois actuel, l'acalabrutinib représenterait principalement une alternative à l'ibrutinib pour les patients dont la maladie a progressé après un traitement par une immunochimiothérapie telle que FCR. Dans une moindre mesure, les cliniciens pourraient également envisager l'utilisation de l'acalabrutinib chez les patients atteints d'une LLC R/R présentant une intolérance à l'ibrutinib (sans échec). En effet, les résultats d'une étude non comparative de phase I/II menée sur 33 patients intolérants à l'ibrutinib (Awan 2019) suggèrent que certains patients intolérants à l'ibrutinib pourraient tolérer l'acalabrutinib. Bien que cette étude comporte plusieurs faiblesses méthodologiques et soit d'un faible niveau de preuve, les cliniciens jugent qu'il pourrait y avoir un intérêt à tenter l'acalabrutinib chez les patients intolérants à l'ibrutinib, selon la nature de l'intolérance.

Le degré d'utilisation de l'acalabrutinib pour le traitement de la LLC R/R est tributaire de l'appréciation des cliniciens de son efficacité et de son innocuité par rapport à l'ibrutinib. Bien qu'aucune donnée

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'efficacité et d'innocuité comparative fiable entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib ne soit présentement disponible pour la maladie réfractaire ou récidivante, les cliniciens soulignent qu'aucune donnée ne laisse croire que l'efficacité de ces deux inhibiteurs de la BTK pourrait être cliniquement différente. Notons que, pour le traitement de première intention, les experts reconnaissent une similarité d'efficacité entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib, notamment sur la base d'une comparaison indirecte non publiée (INESSS 2020). Au regard de l'innocuité, certains cliniciens estiment que l'acalabrutinib pourrait être plus sécuritaire que l'ibrutinib, notamment en ce qui concerne les risques de saignements majeurs. En effet, la plus grande sélectivité de l'acalabrutinib comme inhibiteur de la BTK, les résultats de l'étude d'Awan ainsi que la comparaison naïve entre les études ASCEND et RESONATE témoigneraient en faveur de l'acalabrutinib. Toutefois, compte tenu de l'ampleur de l'incertitude entourant les données d'innocuité à court terme et de l'absence de données à long terme, aucun avantage ne peut être retenu. Les résultats de l'étude de non-infériorité de phase III en cours ELEVATE CLL RR (NCT02477696), comparant l'acalabrutinib à l'ibrutinib chez des patients atteints de LLC R/R à haut risque, permettront d'orienter davantage la pratique clinique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'acalabrutinib est démontrée pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique réfractaire ou récidivante (LLC R/R).

Motifs de la position unanime

- L'acalabrutinib améliore de façon significative la survie sans progression des patients, en comparaison des associations idélalisib/rituximab (IdR) ou bendamustine/rituximab (BR).
- Aucun gain de survie globale n'a pu être observé avec l'acalabrutinib après un suivi médian d'environ 16 mois, par rapport aux associations IdR ou BR.
- Bien que les associations IdR et BR ne correspondent pas aux options de traitement actuellement privilégiées au Québec, les bénéfices cliniques de ces dernières ont été reconnus par l'INESSS par le passé. Ainsi, l'acalabrutinib est considéré comme une thérapie efficace pour le traitement de la LLC R/R.
- Le profil d'innocuité de l'acalabrutinib est jugé acceptable puisque la prise en charge des effets indésirables, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose, permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- Bien qu'aucune donnée ne permette de confirmer une équivalence d'efficacité entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib, il est plausible que ces deux médicaments soient d'efficacité similaire. En outre, malgré des effets indésirables légèrement différents entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib, le fardeau apparaît globalement comparable. Bien qu'il semble possible que l'acalabrutinib ait un profil d'innocuité favorable comparativement à celui de l'ibrutinib, l'incertitude des données actuelles à court terme et l'absence de données à long terme empêchent de conclure formellement à cet avantage.
- L'acalabrutinib représente une option de traitement supplémentaire pour les patients atteints d'une LLC R/R.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une capsule de 100 mg d'acalabrutinib est de 135,97 $. Son coût de traitement par période de 28 jours, à raison d'une capsule deux fois par jour, est de 7 615 $. Il est identique à celui de l'ibrutinib, un autre inhibiteur de la BTK, et est généralement supérieur à celui de l'association IdR dont les coûts de cycles sont de 7 275 $ pour le premier cycle, 10 772 $ pour le deuxième cycle, 6 581 $ pour les cycles 3 à 6 et 2 390 $ pour tous les autres cycles. Enfin, l'association vénétoclax/rituximab est donnée pendant 24 mois, ce qui représente un coût total de 225 696 $ (ce coût inclut les 5 semaines d'augmentation progressive de dose nécessaires à l'instauration du traitement). Sur cette période, l'acalabrutinib est moins coûteux; toutefois, il est donné jusqu'à la progression. Ainsi, après 2,5 ans, le coût de traitement par l'acalabrutinib devient supérieur à celui de l'association vénétoclax/rituximab.

En pharmacoéconomie, une analyse coût-utilité non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'acalabrutinib comparativement aux associations IdR/BR, à l'association IdR seule, à l'ibrutinib et à l'association vénétoclax/rituximab pour le traitement des patients atteints d'une LLC R/R. Cette analyse repose sur les données cliniques de l'étude ASCEND pour les deux premières comparaisons et sur les résultats des deux analyses indirectes ajustées par appariement précitées pour la comparaison contre l'ibrutinib et l'association vénétoclax/rituximab.

L'INESSS estime que l'ibrutinib est le seul comparateur pertinent à cette intention de traitement. Compte tenu du fait que l'acalabrutinib, tout comme l'ibrutinib, serait surtout préféré aux autres traitements en deuxième intention de traitement, l'association IdR ne constitue pas un comparateur adéquat : il ne serait pas remplacé, mais potentiellement déplacé. De même, l'association vénétoclax/rituximab est actuellement utilisée à la suite d'un inhibiteur de la BKT, ce qui ne serait pas possible pour l'acalabrutinib.

Compte tenu des limites de l'analyse indirecte ajustée par appariement, soulevées préalablement, les données cliniques appuyant la comparaison entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib ont toutefois été rejetées. Pour cette raison, et en l'absence d'une quantification fiable d'un effet thérapeutique incrémental de l'acalabrutinib par rapport à ce comparateur, l'étude coût-utilité n'est pas retenue.

Bien qu'aucune donnée ne permette de confirmer une équivalence d'efficacité entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib, il est plausible que ces deux médicaments présentent une efficacité et un profil d'innocuité cliniquement semblables. Ainsi, en tenant compte de ces hypothèses et des informations disponibles, l'INESSS estime que le devis pharmacoéconomique le plus adéquat est l'analyse de minimisation des coûts dans laquelle les coûts de traitement par l'acalabrutinib et l'ibrutinib semblent comparables. En effet, des ajustements de doses pour la gestion des effets indésirables pourraient légèrement modifier les coûts de traitements.

Advenant que le profil d'innocuité d'acalabrutinib s'avère favorable par rapport à celui d'ibutinib suivant l'analyse des résultats de l'étude ELEVATE R/R, l'efficience d'acalabrutinib relativement à ibrutinib serait renforcée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement de l'acalabrutinib pour le traitement des patients atteints d'une LLC R/R a été soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Taux de prévalence de la leucémie (au Canada, sur 5 ans)	0,04 %	s. o.
Proportion de cas de LLC parmi tous les cas de leucémie	44 %	s. o.
Pourcentage de cas réfractaires ou récidivants	20 %	s. o.
Pourcentage de patients n'ayant pas reçu d'inhibiteur de BTK en première intention de traitement	[redacted] %	s. o.
Pourcentage de patients couverts par la portion publique du RGAM du Québec	[redacted] %	s. o.
Pourcentage de croissance de la population québécoise	[redacted] %	s. o.
Nombre annuel de patients nouvellement traités par ibrutinib en 2e intention de traitement de la LLC, selon les données de facturation de la RAMQ	s. o.	146, 123, 91[a,b]
Proportion des patients traités par une chimiothérapie à base de fludarabine en 1re intention de traitement de la LLC	s. o.	20 %
Nombre de patients à traiter (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	62, 33, 30[c]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Provenance des parts de marché (en moyenne sur 3 ans) ▪ Ibrutinib ▪ Association IdR	 [redacted] % [redacted] %	 100 % 0 %
Parts de marché de l'acalabrutinib (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	25 %, 35 % et 50 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Intégration des patients dans l'analyse	Intégration instantanée	Intégration graduelle des nouveaux patients
Coût moyen annuel de traitement par patient ▪ Acalabrutinib ▪ Ibrutinib	 [redacted] $ [redacted] $	 236 657 $[c] 236 657 $[c]

BTK : Tyrosine kinase de Bruton; LLC : Leucémie lymphoïde chronique; RGAM : Régime général d'assurance médicaments; s. o. : Sans objet.

a Le nombre estimé se base sur la moyenne des nouveaux patients ayant commencé un traitement d'ibrutinib en première intention du traitement de la LLC à partir des statistiques de facturation de la RAMQ dans la période du 1er août 2017 au 31 mai 2020.

b Ces valeurs correspondent respectivement aux périodes allant du 1er septembre au 31 août des années 2017-2018, 2018-2019 et 2019-2020. Pour cette dernière, la valeur est estimée à partir des données annuelles mobiles précédentes.

c Le nombre de patients à traiter a été calculé à rebours, soit à partir de la proportion de nouveaux patients traités par ibrutinib. De plus, les nouveaux patients d'une année pouvant recevoir leur traitement sur plusieurs années, ils peuvent s'additionner d'une année à l'autre.

c Les coûts sont ajustés afin de tenir compte de la progression de la maladie des patients, estimée à partir des données provenant de l'estimateur Kaplan-Meier de l'étude ELEVATE-R/R.

Selon le fabricant, pour le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs et celles présentées plus bas ont le plus d'effets sur les résultats :

- Source des données : Le fabricant a réalisé un AIB épidémiologique, afin d'améliorer la précision de son analyse, l'INESSS a utilisé les statistiques de facturation de la RAMQ pour déterminer la quantité de nouveaux patients traités annuellement par ibrutinib en 2e intention de traitement de la LLC.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Ainsi, en se basant sur les données de la période débutant le 1er août 2017 et se terminant le 30 juin 2020, le nombre de nouveaux patients admissibles à l'acalabrutinib dans les 3 prochaines années serait respectivement de 62, 33 et 30 patients. Bien que la population admissible soit décroissante, l'INESSS anticipe ainsi que dans 3 ans, le nombre de nouveaux patients viendra se stabiliser aux alentours de 30 nouveaux patients annuellement. En effet, seuls les patients qui n'ont pas reçu ibrutinib en première intention de traitement seront admissibles à l'acalabrutinib en deuxième intention.

- Parts de marché de l'acalabrutinib : Au regard de l'interprétation des données cliniques soumises et des expectatives des experts consultés concernant la place de cet autre inhibiteur de la BTK au sein de l'arsenal thérapeutique, les parts de marché de l'acalabrutinib seraient de 25, 35 et 50 %, respectivement, dans les trois prochaines années.
- Coût moyen de traitement par patient : Le fabricant ne considère pas de durée de traitement dans son analyse, en raison de son approche méthodologique. L'INESSS, pour définir la durée de traitement s'est servi du modèle pharmacoéconomique à partir duquel il a choisi une projection qui représente l'hypothèse avancée par les cliniciens, à savoir que la moitié des patients seraient toujours en traitement trois ans après le début du traitement.
- Provenance des parts de marché : Selon le fabricant, celles-ci proviendraient à [redacted] % de l'ibrutinib et à [redacted] % de l'association IdR. Selon les experts consultés, les parts de marché proviendraient exclusivement de l'ibrutinib puisque l'usage de l'association IdR ne serait pas préféré à celui d'un inhibiteur de la BTK. Compte tenu du coût de traitement similaire de l'acalabrutinib et de l'ibrutinib, cette modification fait que l'estimation de l'impact budgétaire est nulle.

Impacts budgétaires de l'inscription de Calquence[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique récidivante ou réfractaire (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT[a]				
RAMQ	751 990 $	2 031 906 $	2 915 326 $	5 699 223 $
Nombre de personnes	16	26	37	43[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	0 $	0 $	0 $	0 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations se fondent sur l'hypothèse selon laquelle certains patients recevraient leur traitement sur plus d'une année.
c Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, aucun coût additionnel n'est prévu sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de l'acalabrutinib. Il est estimé que 43 patients seraient traités par ce médicament au cours de ces années.

Notons qu'en raison des coûts similaires de l'ibrutinib et de l'acalabrutinib, et dans l'hypothèse d'une efficacité et d'un profil d'innocuité cliniquement comparables, toutes les analyses de sensibilité conduisent à un impact budgétaire nul.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire l'acalabrutinib sur les listes des médicaments pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique réfractaire ou récidivante (LLC R/R).

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'acalabrutinib améliore de façon significative la survie sans progression des patients, en comparaison des associations idélalisib/rituximab (IdR) ou bendamustine/rituximab (BR).
- Aucun gain de survie globale n'a pu être observé avec l'acalabrutinib après un suivi médian d'environ 16 mois, par rapport aux associations IdR ou BR.
- Bien que les associations IdR et BR ne correspondent pas aux options de traitement actuellement privilégiées au Québec, les bénéfices cliniques de ces dernières ont été reconnus par l'INESSS par le passé. Ainsi, l'acalabrutinib est considéré comme une thérapie efficace pour le traitement de la LLC R/R.
- Malgré l'absence de données d'efficacité et d'innocuité comparatives directes ou indirectes fiables entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib, il est plausible que leur efficacité soit semblable. Il est également possible que l'acalabrutinib présente un profil d'innocuité plus favorable que celui de l'ibrutinib, mais les données actuelles à court terme ne permettent pas de conclure formellement à cet avantage.
- Le profil d'innocuité de l'acalabrutinib est jugé acceptable.
- L'acalabrutinib représente une option de traitement supplémentaire pour les patients atteints d'une LLC R/R.
- Les données cliniques comparant l'acalabrutinib à l'ibrutinib sont de faible qualité; toutefois, au regard de l'information disponible, il est plausible que les deux traitements présentent une innocuité et une efficacité similaire. Étant donné que ces traitements ont un coût similaire, l'acalabrutinib serait une option de traitement plus efficiente qu'ibrutinib. Notons que ce dernier avait été jugé inefficient lors d'une précédente évaluation (INESSS 2015).
- Son inscription n'engendrerait pas de coût additionnel pour la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'acalabrutinib pour le traitement de la LLC R/R constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte d'une éventuelle entente d'inscription confidentielle pour ibrutinib. Un rabais ou une ristourne sur ce médicament rendrait l'acalabrutinib inefficient vis-à-vis de celui-ci.
- Considérant la pauvreté des données cliniques comparatives entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib, un coût supérieur d'acalabrutinib ne saurait être justifié par des bienfaits cliniques démontrés. Les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

résultats de l'étude de phase III ELEVATE R/R pourraient projeter un nouvel éclairage sur l'efficacité et l'innocuité comparatives entre ces médicaments.

- Advenant des résultats favorables à l'acalabrutinib de l'étude ELEVATE R/R, les parts de marché qu'il prendrait au cours des trois années suivant son inscription seraient rehaussées. Par le fait même, son impact budgétaire brut augmenterait. Toutefois, les conclusions de l'analyse d'impact net ne seraient pas modifiées, dans la mesure où les deux traitements restent au même coût de traitement.
- L'association vénétoclax/obinutuzumab pour le traitement de première intention des patients atteints de LLC fait présentement l'objet d'une évaluation à des fins d'inscription par l'INESSS. Advenant l'ajout de cette indication au vénétoclax, la proportion de patients pouvant recevoir un inhibiteur de la BTK pour la maladie R/R serait augmentée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Awan FT, Schuh A, Brown JR, et coll.** Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. Blood Adv 2019;3(9):1553-62.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**. Statistiques canadiennes sur le cancer : Rapport spécial de 2019 sur l'incidence du cancer selon le stade. Toronto, Société canadienne du cancer; 2019. https://www.cancer.ca/~/media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-FR.pdf?la=fr-CA
- **Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, et coll.** Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. Leukemia 2018;32:83-91.
- **Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, et coll.** Updated efficacy including genetic and clinical subgroup analysis and overall safety in the phase 3 RESONATE trial of ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. American Society of Hematology poster presentation. http://www.bloodjournal.org/content/124/21/3331. *Blood* 2014;124:3331.
- **Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et coll.** Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014;371(3):213-23.
- **Eichhorst B, Robak E, Montserrat P, et coll.** Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26:78-84.
- **Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et coll.** Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2018;378:1107-20.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

FORXIGA[MC]

Insuffisance cardiaque chronique

Avis transmis au ministre en septembre 2020

Marque de commerce : Forxiga
Dénomination commune : Dapagliflozine
Fabricant : AZC
Forme : Comprimé
Teneurs : 5 mg et 10 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Forxiga[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) avec dysfonction systolique ventriculaire gauche, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque de classe II ou III de la *New York Heart Association* (NYHA) :
  - qui présentent une dysfonction systolique ventriculaire gauche (avec une fraction d'éjection ≤ 40 %);
    et
  - qui reçoivent depuis au moins 4 semaines un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), en combinaison avec un bêta-bloquant, à moins de contre-indication ou d'intolérance.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La dapagliflozine est un inhibiteur réversible du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Son mécanisme d'action pour le traitement de l'IC n'est pas clairement établi; toutefois, elle augmenterait l'apport en sodium au tube contourné distal, ce qui entraînerait une hausse de la rétroaction tubuloglomérulaire et une réduction de la pression intraglomérulaire. L'effet cardioprotecteur de la dapagliflozine pourrait s'expliquer notamment par une amélioration des conditions de charge ventriculaire secondaire à une diminution de la précharge et la postcharge. Elle est indiquée chez les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

adultes comme traitement d'appoint au traitement de référence de l'IC avec fraction d'éjection réduite, en vue de diminuer le risque de décès d'origine cardiovasculaire, d'hospitalisation pour cause d'aggravation de l'IC et de consultation urgente liée à cette dernière. La dapagliflozine est présentement inscrite sur les listes des médicaments, à la section des médicaments d'exception, pour le traitement du diabète de type 2.

Actuellement, plusieurs médicaments indiqués pour le traitement de l'IC avec dysfonction systolique ventriculaire gauche sont inscrits sur les listes, notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) et les bêta-bloquants. Des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes sont également inscrits, tels que la spironolactone (Aldactone[MC] et ses versions génériques) et l'éplérénone (Inspra[MC] et sa version générique). Ce dernier est inscrit selon certaines conditions pour l'IC, tout comme l'association sacubitril/valsartan (Entresto[MC]), et l'ivabradine (Lancora[MC]). Il s'agit de la première évaluation de Forxiga[MC] par l'INESSS pour cette condition, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

L'IC est une maladie chronique à caractère évolutif. Le traitement repose sur la prise en charge des signes et symptômes de la maladie, la prévention des hospitalisations, la réduction du risque de mortalité et l'amélioration de la qualité de vie des patients. Il inclut l'utilisation d'un IECA, d'un ARA ou de l'association sacubitril/valsartan, de même que l'usage d'un bêta-bloquant et d'un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes. Malgré les traitements actuels, les taux de mortalité et d'hospitalisations restent élevés dans cette population. Il existe donc un besoin de nouveaux traitements – particulièrement, de médicaments à nouveau mécanisme d'action – qui permettraient de diminuer les hospitalisations et les décès chez les patients atteints d'IC.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude DAPA-HF (McMurray 2019) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte non publiée.

L'étude DAPA-HF est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et à double insu d'une durée médiane de 18,2 mois. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la dapagliflozine chez des adultes atteints d'IC avec dysfonction systolique ventriculaire gauche de classe II à IV, selon la *New York Heart Association* (NYHA). Les patients inclus devaient avoir une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 40 % ou moins et recevoir un traitement pour l'IC optimisé et stable depuis au moins quatre semaines incluant soit un IECA, un ARA ou l'association sacubitril/valsartan, ainsi qu'un bêta-bloquant, sauf contre-indication ou intolérance. Les patients pouvaient également recevoir d'autres traitements, dont un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes. La répartition aléatoire a été stratifiée selon la présence ou non d'un diabète de type 2. Les patients ont été répartis pour recevoir la dapagliflozine 10 mg ou un placebo une fois par jour.

Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité est un critère composé, défini par la survenue du premier des deux événements suivants : un décès de cause cardiovasculaire ou l'aggravation de l'IC. Cette dernière est définie par une hospitalisation imprévue ou une consultation urgente imprévue causée par l'IC et nécessitant un traitement intraveineux ou une intervention chirurgicale ou mécanique. Une analyse

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

statistique hiérarchique a été réalisée. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude DAPA-HF (McMurray 2019, monographie de produit)

Paramètre d'évaluation (Proportion de patients)	Dapagliflozine 10 mg (n = 2 373)	Placebo (n = 2 371)	RRI (IC95 %) Valeur p
Critère composé principal[a]	16,3 %	21,2 %	0,74 (0,65 à 0,85) p < 0,001
Hospitalisation imprévue causée par l'IC	9,7 %	13,4 %	0,70 (0,59 à 0,83) p < 0,0001[b]
Consultation urgente imprévue causée par l'IC	0,4 %	1,0 %	0,43 (0,20 à 0,90) p = 0,0213[b]
Décès de cause cardiovasculaire	9,6 %	11,5 %	0,82 (0,69 à 0,98) p = 0,0294[b]
Critère composé secondaire[c]	16,1 %	20,9 %	0,75 (0,65 à 0,85) p < 0,001
Décès sans égard à la cause	11,6 %	13,9 %	0,83 (0,71 à 0,97)[d] s. o.

IC : Insuffisance cardiaque; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*); s. o. : Sans objet

a Le critère composé principal se définit par la survenue du premier des deux événements suivants : décès de cause cardiovasculaire ou aggravation de l'IC. Cette dernière est définie par une hospitalisation imprévue ou une consultation urgente imprévue causée par l'IC et nécessitant un traitement intraveineux ou une intervention chirurgicale ou mécanique.

b L'analyse statistique est exploratoire, puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité.

c Le critère composé secondaire se définit par la survenue du premier des deux événements suivants : hospitalisation causée par l'IC ou décès de cause cardiovasculaire.

d La valeur statistique ne peut être considérée en raison de l'analyse séquentielle prédéfinie.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de très bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre élevé de sujets, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté. Les patients ont été stratifiés selon la présence ou non d'un diabète de type 2, ce qui est pertinent puisque ce médicament est également utilisé pour le traitement de cette condition.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et comparables entre les groupes.
- Seulement 14 % des patients provenaient de l'Amérique du Nord, ce qui constitue une faible proportion. Cependant, environ 45 % provenaient de l'Europe et ces derniers ont été considérés comme similaires à ceux du Québec.
- Environ 47 % des patients avaient déjà été hospitalisés à cause de l'IC et 42 % présentaient un diabète de type 2.
- Environ 56 % des patients recevaient un IECA, 27 % recevaient un ARA, 96 % recevaient un bêta-bloquant et 71 % recevaient un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes. Seulement 11 % des patients recevaient l'association sacubitril/valsartan, ce qui pourrait affecter la validité externe de l'étude puisque l'utilisation de cette association est actuellement plus fréquente en pratique clinique. Le fait que l'étude ait débuté peu de temps après la commercialisation de l'association sacubitril/valsartan expliquerait ce faible pourcentage.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- 67,5 % des patients avaient une IC de classe II, 31,6 % une IC de classe III et seulement 0,9 % une IC de classe IV de la NYHA. Considérant le faible nombre de patients inclus dans cette dernière classe, l'étude ne permet pas de déterminer l'efficacité de la dapagliflozine chez ces patients.
- Dans l'ensemble, la population étudiée est adéquate puisqu'elle est considérée comme suffisamment semblable à celle atteinte d'IC avec dysfonction systolique ventriculaire gauche au Québec.
- Le choix du critère composé principal, constitué de la survenue d'un décès de cause cardiovasculaire ou de l'aggravation de l'IC, est pertinent, puisque la diminution de la survenue de l'un ou l'autre de ces événements constitue un objectif de traitement chez cette population. Par ailleurs, le fait de considérer les consultations urgentes imprévues en plus des hospitalisations est adéquat, puisque cela est représentatif du contexte québécois où les patients peuvent être traités pour une aggravation de l'IC lors d'une visite à l'urgence ou à une clinique d'IC, sans qu'une hospitalisation soit requise.
- L'utilisation du placebo comme comparateur est acceptable puisqu'il n'y a pas de traitement actuellement disponible considéré comme étant un comparateur approprié.
- Près de 90 % des patients ont terminé l'étude dans les deux groupes, ce qui est adéquat.

Les résultats démontrent que la dapagliflozine est plus efficace que le placebo pour réduire le risque de survenue d'un des deux éléments du critère composé principal. Ce bénéfice est également observé sur toutes les composantes de ce paramètre lorsqu'elles sont analysées de façon individuelle, bien qu'il s'agisse d'analyses exploratoires. Les bénéfices sont jugés cliniquement significatifs. De plus, les résultats démontrent que la dapagliflozine est plus efficace que le placebo pour réduire le risque de survenue d'un des deux éléments du critère composé secondaire, soit une hospitalisation causée par l'IC ou un décès de cause cardiovasculaire. Pour ce qui est des décès sans égard à la cause, les résultats sont numériquement en faveur de la dapagliflozine comparativement au placebo (11,6 % contre 13,9 %). Toutefois, mentionnons que cette analyse statistique est exploratoire en raison de l'analyse séquentielle prédéfinie. Par ailleurs, la qualité de vie a été mesurée à l'aide du questionnaire *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ). Les résultats indiquent qu'après huit mois de traitement, l'amélioration du score KCCQ dans le groupe recevant la dapagliflozine est statistiquement supérieure à celle qui est observée dans le groupe placebo.

Des analyses de sous-groupes préspécifiées ont été réalisées selon certaines caractéristiques de base des patients, dont la présence ou non de diabète de type 2 et la classe fonctionnelle. Ces analyses de sous-groupes avaient pour but d'évaluer le risque de survenue d'un premier événement du critère composé principal. Les résultats suggèrent que l'effet du traitement serait comparable chez les patients atteints ou non de diabète de type 2. Pour ce qui est de l'analyse selon la classe fonctionnelle de la NYHA, elle indique que la dapagliflozine semblerait plus efficace dans le sous-groupe de patients atteints d'une IC de classe II que dans celui regroupant les patients ayant une IC de classe III ou IV. Cependant, bien que cette analyse ait été préspécifiée, la répartition aléatoire n'était pas stratifiée selon la classe fonctionnelle et moins du tiers des patients inclus avaient une IC de classe III ou IV, ce qui entraîne de l'incertitude sur le résultat. Ainsi, il n'est pas possible de tirer des conclusions fermes sur l'efficacité supérieure de la dapagliflozine chez les patients atteints d'une IC de classe II.

Une analyse *post hoc* évaluant le risque de survenue d'un premier événement du critère composé principal, selon l'utilisation ou non de l'association sacubitril/valsartan à l'inclusion, a été réalisée. Les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

valeurs du rapport des risques instantanés sont en faveur de la dapagliflozine et similaires dans les deux sous-groupes. Cependant, l'intervalle de confiance est large pour le sous-groupe recevant l'association sacubitril/valsartan et le résultat n'est pas statistiquement significatif. Toutefois, il s'agit d'une analyse exploratoire pour laquelle la répartition aléatoire n'avait pas été stratifiée selon l'usage ou non de cette association. De plus, la proportion de patients la recevant à l'inclusion est d'environ 11 %, ce qui est faible. Ainsi, en raison du manque de puissance probable, il est difficile de tirer des conclusions de cette analyse compte tenu de ses limites.

Innocuité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la dapagliflozine comparativement au placebo sont notamment la déplétion volémique (7,5 % contre 6,8 %; p = 0,40), les effets rénaux (6,5 % contre 7,2 %; p = 0,36) et les fractures (2,1 % contre 2,1 %; p = 1,00). Concernant la survenue d'effets indésirables graves, ceux les plus fréquemment rapportés sont notamment la déplétion volémique, avec 1,2 % de patients recevant la dapagliflozine comparativement à 1,7 % recevant le placebo (p = 0,23), ainsi que les événements rénaux graves, qui sont moins fréquents dans le groupe recevant la dapagliflozine que dans celui recevant le placebo (1,6 % contre 2,7 %; p = 0,009). Les effets indésirables ont mené à l'abandon du traitement par environ 5 % des patients de chacun des groupes. Le profil d'innocuité de la dapagliflozine est considéré comme acceptable.

Comparaison avec l'association sacubitril/valsartan

La comparaison indirecte non publiée a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la dapagliflozine à celles de l'association sacubitril/valsartan pour le traitement de l'IC avec dysfonction systolique ventriculaire gauche. Cette comparaison indirecte porte sur les études DAPA-HF (McMurray 2019) et PARADIGM-HF (McMurray 2014). Les paramètres analysés incluent les décès de cause cardiovasculaire, les décès sans égard à la cause, les hospitalisations causées par l'IC, ainsi que la survenue d'un des deux éléments d'un critère composé défini par la survenue d'une hospitalisation causée par l'IC ou d'un décès de cause cardiovasculaire. De plus, les effets indésirables graves ont été comparés.

L'appréciation de l'INESSS concernant cette comparaison indirecte est la suivante :

- Quoiqu'elle présente certaines limites, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable.
- Les deux études incluses sont pertinentes, puisqu'il s'agit des études pivots de phase III des deux produits ciblés par la comparaison indirecte.
- Des ajustements ont été effectués en conservant seulement certains patients du groupe dapagliflozine, afin de rendre les groupes de l'étude DAPA-HF comparables à ceux de l'étude PARADIGM-HF, ce qui est pertinent. L'analyse a été effectuée selon trois sous-groupes. Le premier comprenait des patients recevant la dapagliflozine et un IECA, le deuxième incluait des patients recevant la dapagliflozine et un ARA et le troisième sous-groupe comprenait des patients recevant la dapagliflozine et un IECA ou un ARA. Parmi les trois analyses de sous-groupes effectuées, celle portant sur le troisième sous-groupe a été considérée comme le plus approprié. En effet, cette analyse permet de conserver un plus grand nombre de patients du groupe initial sans ajouter de l'hétérogénéité qui aurait un effet significatif sur les résultats. Toutefois, il aurait été plus adéquat de faire des analyses avec des sous-groupes comparables pour le groupe placebo également, alors que seul le sous-groupe recevant un IECA a été considéré.
- Les paramètres d'efficacité évalués sont pertinents.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Différents ajustements ont été effectués, notamment sur plusieurs caractéristiques de base des patients. Toutefois, certains paramètres n'ont pas été ajustés, ce qui entraîne de l'hétérogénéité pouvant affecter la validité interne de la comparaison indirecte. En effet, il n'y a pas eu d'ajustement, entre autres, pour la durée des deux études de même que pour certaines caractéristiques de base qui peuvent influencer les résultats, telles les hospitalisations antérieures causées par l'IC.
- Seuls les effets indésirables graves ont été comparés entre les études, alors qu'une comparaison plus élargie de l'innocuité aurait été préférable.

Globalement, les résultats indiquent que l'efficacité et l'innocuité de la dapagliflozine et de l'association sacubitril/valsartan seraient relativement comparables sur tous les paramètres analysés. Toutefois, les intervalles de confiance sont larges. Bien que dans l'ensemble, la méthodologie de cette comparaison indirecte soit logique, l'analyse comporte plusieurs limites, ce qui entraîne une certaine incertitude quant aux résultats.

Perspective du patient
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de *The HeartLife Foundation.*

Les informations soumises proviennent notamment de sondages, de témoignages et de questionnaires remplis par des patients atteints d'IC et des aidants naturels.

Il est mentionné que l'IC s'accompagne d'une variété de symptômes tels que l'hypotension, l'œdème et la fatigue extrême, et ceux-ci peuvent varier d'un patient à l'autre. L'IC peut également entraîner des conséquences sur la santé mentale, dont l'anxiété, la dépression et une diminution des fonctions cognitives. Le sommeil peut aussi être affecté. De plus, les symptômes peuvent affecter le quotidien des patients. En effet, certains d'entre eux vont devoir réduire ou arrêter la pratique d'activités physiques, alors que d'autres auront plus de difficulté à effectuer des activités de la vie quotidienne. Il est aussi rapporté que certains patients ont dû réduire leurs activités professionnelles. De surcroît, la maladie peut entraîner un fardeau sur le quotidien des aidants naturels.

Il est rapporté que différents médicaments sont disponibles pour le traitement de cette condition, mais que certains patients présenteraient une intolérance aux bêta-bloquants et aux IECA. De plus, la prise en charge de la maladie nécessite un suivi étroit.

Les patients veulent avoir accès à un traitement au mécanisme d'action différent, qui pourrait diminuer leur risque d'hospitalisations et améliorer leur qualité de vie ainsi que leurs symptômes.

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un clinicien. Les éléments mentionnés proviennent de cette lettre, ainsi que de l'opinion des cliniciens qu'il a consultés.

Certains cliniciens mentionnent avoir remarqué une augmentation du nombre de patients atteints d'IC au cours des 10 dernières années, et que, malgré l'arsenal thérapeutique disponible, nombreux sont les patients qui doivent être hospitalisés ou se rendre à l'urgence à cause de cette maladie. Ils rapportent également que certains patients restent symptomatiques, et ce, malgré l'optimisation des traitements.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

De plus, certains cliniciens mentionnent que des patients peuvent présenter des intolérances, notamment aux IECA et aux ARA et que, par conséquent, le choix de traitement est plus limité pour ces patients. Par ailleurs, les cliniciens soulignent que les données de l'étude DAPA-HF démontrent l'efficacité de la dapagliflozine pour diminuer les hospitalisations et la mortalité chez les patients, que ceux-ci soient atteints ou non de diabète de type 2. Selon eux, une hospitalisation en raison de l'IC est un facteur de mauvais pronostic et la diminution du risque d'hospitalisation est, par conséquent, un objectif important de traitement. De plus, ils mentionnent que les données de l'étude DAPA-HF s'ajoutent aux autres preuves montrant le bénéfice des inhibiteurs du SGLT2 au niveau cardiovasculaire.

Il existe un besoin de nouveaux traitements pour cette maladie et la dapagliflozine représente une nouvelle option de traitement à mécanisme d'action différent. Elle est le premier inhibiteur du SGLT2 à être indiquée pour le traitement de l'IC et ce traitement s'ajouterait à l'arsenal thérapeutique déjà disponible pour le traitement de cette condition.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de la dapagliflozine est démontrée pour le traitement des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque (IC) de classe II ou III de la *New York Heart Association* (NYHA) présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche.

Motifs de la position unanime

- La dapagliflozine est plus efficace que le placebo pour réduire le risque de survenue d'un des deux éléments du critère composé principal, soit un décès de cause cardiovasculaire ou une aggravation de l'IC, définie par une hospitalisation imprévue ou une consultation urgente imprévue causée par l'IC et nécessitant un traitement intraveineux ou une intervention chirurgicale ou mécanique.
- Ce bénéfice est également observé sur chacune des composantes du critère composé principal lorsqu'elles sont analysées de façon individuelle, bien qu'il s'agisse d'analyses exploratoires.
- Considérant le faible nombre de patients ayant une IC de classe IV de la NYHA (0,9 %), l'étude ne permet pas de déterminer l'efficacité de la dapagliflozine chez ces patients.
- La dapagliflozine est bien tolérée.
- Sur la base d'une comparaison indirecte, l'efficacité et l'innocuité de la dapagliflozine et de l'association sacubitril/valsartan seraient relativement comparables. Cette analyse comporte toutefois plusieurs limites qui entraînent une incertitude sur les résultats.
- La dapagliflozine représente une option thérapeutique additionnelle à mécanisme d'action différent, ce qui pourrait répondre à un besoin de santé.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 5 mg ou de 10 mg de dapagliflozine est de 2,45 $. Son coût de traitement mensuel, à raison de 10 mg une fois par jour, est de 74 $; il s'ajoute à celui d'un traitement de base formé de la combinaison d'un bêta-bloquant et d'un IECA ou d'un ARA. Ce coût est moins élevé que celui de l'association sacubitril/valsartan (217 $), auquel s'ajoute celui d'un traitement de base constitué d'un bêta-bloquant uniquement. L'INESSS note que la dapagliflozine et l'association sacubitril/valsartan

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ne sont pas deux traitements mutuellement exclusifs; ils pourraient être ajoutés au traitement de base pour une utilisation concomitante.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a notamment pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de la dapagliflozine, lorsqu'utilisée en ajout à un traitement de base, comparativement au traitement de base seul; ce dernier est composé d'un IECA, d'un ARA ou de l'association sacubitril/valsartan, ainsi que d'un bêta-bloquant. Une analyse de scénario a également été soumise afin de comparer la dapagliflozine à l'association sacubitril/valsartan, tous deux en ajout à un bêta-bloquant. Ces analyses :

- se basent sur un modèle de transition par état de santé simulant l'évolution de l'IC selon quatre états correspondant aux classes fonctionnelles NYHA (I à IV). Le décès (sans égard à la cause et de cause cardiovasculaire) ainsi que les événements transitoires (hospitalisations imprévues et consultations urgentes imprévues causées par l'IC) sont également modélisés; les probabilités sont quant à elles estimées à l'aide de régressions multivariées distinctes, basées sur les caractéristiques de la population modélisée. Ces probabilités peuvent également être estimées et extrapolées à l'aide d'une équation paramétrique basée sur les événements observés (courbes de Kaplan-Meier) de l'étude DAPA-HF;
- portent sur un horizon temporel de 30 ans, constituant un horizon à vie pour la totalité des patients;
- s'appuient principalement sur les données de l'étude DAPA-HF ainsi que sur celles de la comparaison indirecte décrite précédemment;
- retiennent des valeurs d'utilité principalement estimées à partir de données obtenues questionnaire *EuroQol Group 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D-5L), tirées de l'étude DAPA-HF, ou dérivées de la documentation scientifique;
- sont réalisées selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, ainsi que les coûts indirects engagés en raison des pertes de productivité.

Comparaison avec le traitement de base seul

Selon le fabricant, le RCUI de l'ajout de la dapagliflozine au traitement de base, comparativement à ce dernier utilisé seul, est estimé de façon déterministe à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). En retenant l'approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à [redacted] $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il pourrait varier de [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné est estimée à [redacted] %.

Selon l'INESSS, le modèle représente adéquatement l'évolution de la maladie. Il intègre justement les paramètres évalués dans l'étude DAPA-HF, à savoir l'utilisation de soins hospitaliers ou d'urgence ainsi que la survenue des décès. Bien que l'INESSS note que le modèle fait l'objet d'une programmation *Visual Basic*, rendant difficile une validation de certaines relations mathématiques entre les paramètres, les résultats du modèle varient de façon attendue et cohérente avec les modifications appliquées. Par ailleurs, plusieurs figures permettent d'interpréter les résultats du modèle de diverses façons et d'apprécier leur validité. Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée adéquate.

L'INESSS a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et a notamment apporté les modifications suivantes :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Méthode d'extrapolation : L'analyse du fabricant estime le nombre d'événements cliniques à long terme (décès sans égard à la cause, décès de cause cardiovasculaire et hospitalisations) en utilisant une régression multivariée qui fait intervenir plusieurs variables autres que la prise de la dapagliflozine (tels l'âge, le diabète ou la classe fonctionnelle NYHA). Bien que cette méthode comporte l'avantage de pouvoir plus facilement explorer l'efficience de la dapagliflozine dans différents sous-groupes de patients, l'INESSS préfère s'appuyer sur l'extrapolation des courbes de Kaplan-Meier qui sont tirées directement de la population totale de DAPA-HF. En plus d'être une méthode intégrant moins d'hypothèses, l'appréciation visuelle des courbes suggère une meilleure superposition de l'extrapolation des événements, particulièrement en ce qui a trait à l'estimation de la survie globale.
- Décès sans égard à la cause : Le fabricant considère que la dapagliflozine réduit le risque de ces décès. Bien que l'analyse de ce paramètre soit exploratoire, en raison de la séquence hiérarchique prévue au protocole, l'INESSS retient également un bénéfice dans son scénario de base. Cela s'explique principalement par le fait que plus de trois quarts de ces décès étaient de cause cardiovasculaire dans DAPA-HF et que le nombre de décès d'une cause autre que cardiovasculaire était très comparable entre les groupes. Ainsi, l'abolition d'un avantage pour la dapagliflozine quant au décès sans égard à la cause aurait pour effet principal de supprimer le bénéfice en termes de décès cardiovasculaires, ce qui ne constitue pas l'hypothèse privilégiée de l'INESSS. Après consultation des experts, l'INESSS retient une équation paramétrique estimant la survie moyenne non actualisée des patients recevant la dapagliflozine à 8,1 ans, contre 7,3 ans pour ceux recevant le traitement de base seul. Finalement, puisqu'elle ne peut être écartée hors de tout doute, une absence de différence est explorée en analyse de sensibilité.
- Coûts associés au décès de cause cardiovasculaire : Le fabricant attribue à ces décès un coût d'environ 20 000 $, tandis qu'un coût nul est supposé pour les décès d'autres causes. En évitant donc spécifiquement des décès de cause cardiovasculaire, la dapagliflozine permettrait de générer des économies pour le système de santé. Une revue sommaire des écrits scientifiques permet de constater que l'attribution d'un coût aux décès, peu importe l'origine, ou encore d'un coût distinct aux décès de cause cardiovasculaire n'est pas systématiquement appliquée dans les modélisations portant sur les maladies cardiaques. Bien que l'INESSS considère l'hypothèse du fabricant comme étant plausible, il lui attribue un coût bien inférieur (environ 8 000 $), d'un ordre similaire à celui retenu lors des évaluations antérieures.
- Pertes de productivité : Le fabricant calcule les coûts associés aux pertes de productivité découlant des hospitalisations imprévues et des consultations urgentes imprévues causées par l'IC, en supposant que 100 % des patients seraient affectés. L'INESSS, pour sa part, ajuste ces coûts en tenant compte du taux d'activité. Selon l'enquête sur la population active de 2019 de l'Institut de la statistique du Québec, 22 % des Québécois de 60 ans ou plus feraient partie de la population active, estimation que l'INESSS retient dans son analyse (ISQ 2020). Il convient de noter que cette proportion représente probablement une surestimation du taux réel observé chez ces patients, compte tenu de la symptomatologie de l'IC, notamment pour ceux atteints d'une classe III.
- Valeurs d'utilité associées aux classes fonctionnelles NYHA : L'INESSS retient, dans son scénario de base, celles mises de l'avant par le fabricant, lesquelles proviennent des données de l'étude DAPA-HF. En analyse de sensibilité, il explore des valeurs d'utilité estimées selon un exercice méthodologique similaire à partir de l'étude PARADIGM-HF (McMurray 2014), données retenues lors de l'évaluation de l'association sacubitril/valsartan (INESSS 2016).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Horizon temporel : Le fabricant retient un horizon temporel à vie pour son analyse. L'INESSS considère effectivement qu'un horizon temporel à vie est approprié et le retient également dans son scénario de base. Une analyse de sensibilité réduisant l'horizon à cinq ans est effectuée pour évaluer l'incidence de l'extrapolation sur le résultat d'efficience. Les extrapolations sont toutefois basées sur une bonne méthodologie et une analyse à court terme ne tient pas compte de l'ensemble des coûts et des bénéfices pouvant découler de chacune des stratégies de soin.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant la dapagliflozine en ajout à un traitement de base par rapport à l'usage unique d'un traitement de base, pour le traitement des personnes atteintes d'IC de classe II ou III de la NYHA présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche avec fraction d'éjection réduite

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Méthode d'extrapolation	0,66	0,49	1 303	2 635
2. Décès sans égard à la cause	0,00	~0,00	-5 770	Dominant
3. Coût associé aux décès de cause cardiovasculaire	0,79	0,60	2 742	4 578
4. Pertes de productivité	0,79	0,60	5 278	8 813
5. Valeurs d'utilité associées aux classes NYHA	0,79	0,67	2 573	3 866
6. Perspective MSSS[b]	0,79	0,67	5 594	8 945
7. Horizon temporel court (5 ans)	0,16	0,13	-2 261	Dominant[c]
SCÉNARIO DE BASE				
1+3+4	0,65	0,49	4 722	9 697[d]
BORNE INFÉRIEURE				
1+4+5+7	0,14	0,11	942	8 851
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+6	0,00	0,01	2 323	330 444
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 98 % que le RCUI soit ≤ 50 000 $/QALY gagné et de 100 % qu'il soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; IC : Insuffisance cardiaque; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; NYHA : New York Heart Association; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b Cette modification exclut les coûts indirects tels que les gains en productivité occasionnés par la dapagliflozine en réduisant les hospitalisations ainsi que les consultations à l'urgence.

c Il s'agit d'une stratégie qui est aussi efficace ou plus que son comparateur et moins coûteuse.

d La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le RCUI selon une perspective MSSS est d'environ 11 528 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable selon l'approche probabiliste est de 9 697 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il varie de 8 851 à 330 444 $/QALY gagné. Il convient de noter que la borne supérieure du RCUI est jugée peu plausible

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

compte tenu du fait qu'en dépit d'une réduction des décès de cause cardiovasculaire, elle n'accorde aucun bénéfice de survie globale. Par ailleurs, elle représente la perspective du MSSS, en opposition au scénario de base, lequel intègre la perspective sociétale. Par ailleurs, la probabilité que le RCUI du scénario de base soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné est de 98 et 100 %, respectivement.

Comparaison avec l'association sacubitril/valsartan

Selon le fabricant, l'ajout de la dapagliflozine au traitement de base constitue une stratégie [redacted] comparativement à l'ajout de l'association sacubitril/valsartan. En effet, selon l'approche déterministe, l'utilisation de la dapagliflozine s'accompagnerait de [redacted], pour un nombre de QALY incrémental de [redacted] sur l'horizon temporel à vie. Selon l'analyse probabiliste, la probabilité que le RCUI soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné est de plus de [redacted] %.

Selon l'INESSS, l'usage de la dapagliflozine et celui de l'association sacubitril/valsartan sont des stratégies dont l'efficacité et l'innocuité seraient vraisemblablement comparables, bien qu'une incertitude persiste compte tenu des limites de la comparaison indirecte précitée. Puisque la dapagliflozine constitue un traitement dont l'acquisition est moins coûteuse, il considère qu'elle représenterait une option efficiente. Cependant, il est attendu que cette conclusion s'applique seulement à une proportion marginale de patients atteints d'IC et ciblés par la dapagliflozine. De fait, l'association sacubitril/valsartan n'est pas principalement vue comme étant une option mutuellement exclusive, donc un comparateur en soi, mais bien comme étant une option risquant d'être administrée en concomitance avec la dapagliflozine. Il demeure ainsi plausible que le taux d'usage attendu de cette association ne soit pas affecté par l'utilisation de la dapagliflozine pour l'IC, ce qui en fait un comparateur moins pertinent.

Ainsi, il aurait été intéressant d'évaluer l'efficience de la dapagliflozine en ajout à l'association sacubitril/valsartan et au traitement de base. De fait, dans l'étude DAPA-HF, certains patients recevaient, au moment de la répartition aléatoire, une thérapie constituée d'un bêta-bloquant et du sacubitril/valsartan, à laquelle pouvait s'ajouter la dapagliflozine ou un placebo. Cependant, il s'agissait d'un très faible nombre de patients, ce qui fait qu'aucune donnée de sous-groupe fiable ne permet d'évaluer l'ajout de la dapagliflozine dans cette sous-population. Il est toutefois pertinent de soulever qu'il est fort vraisemblable que plusieurs patients seront ultimement traités par la dapagliflozine et l'association sacubitril/valsartan en concomitance et que cette utilisation n'aura pas fait l'objet d'une évaluation pharmacoéconomique par l'INESSS. L'Institut note que le coût annuel de traitement de base d'un patient recevant un bêta-bloquant, un ARA ou un IECA et un antagoniste des minéralocorticoïdes est d'environ 384 $. Lorsque l'ajout de la dapagliflozine et de l'association sacubitril/valsartan (en tenant compte du retrait de l'ARA ou de l'IECA) est considéré, le coût annuel de traitement est de 4 176 $. Le bénéfice de santé absolu offert par l'ajout de ces deux traitements ne représente pas nécessairement l'addition de l'effet chacun, ce qui fait qu'il n'est pas possible d'en déduire l'efficience.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'IC entraîne un lourd fardeau pour la personne qui en est atteinte et pour son entourage. Au fil de l'évolution de la maladie, les patients deviennent moins autonomes, doivent parfois arrêter de travailler et ont de plus en plus de difficulté à effectuer leurs activités quotidiennes. Ces limitations ont des répercussions majeures sur leur qualité de vie. À mesure qu'évolue la maladie, les patients peuvent

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

également nécessiter un environnement adapté à leur condition. Selon l'étude DAPA-HF, la dapagliflozine permettrait de diminuer le risque d'un premier événement qui comprend soit une aggravation de l'IC ou un décès d'origine cardiovasculaire. La diminution du risque d'hospitalisation ou de consultation urgente imprévue constituerait un bénéfice tangible pour l'ensemble des composantes du système de santé.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'une nouvelle indication reconnue à la dapagliflozine pour le traitement de patients atteints d'une IC de classe II à IV de la NYHA présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche, chez les patients recevant déjà un IECA ou un ARA en association avec un bêta-bloquant. Elle repose sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Québécois atteints d'IC (en 2020)	147 923	173 649
IC avec réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche	[redacted] %	50 %
Classe fonctionnelle NYHA II à III II à IV	 s. o. [redacted] %	 64 % s. o.
Fonction rénale (ClCr > 30 ml/min)	[redacted] %	s. o.
Patients recevant un traitement de base[a]	[redacted] %	87 %
Taux de croissance annuelle de la population	[redacted] %	3,41 %
Taux de couverture par le RPAM	[redacted] %	83 %
Nombre de patients admissibles (sur 3 ans)	[redacted] et [redacted]	33 286, 34 421 et 35 594
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché, avant l'ajout[b] (sur 3 ans) Dapagliflozine Sacubitril/valsartan	 [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %[c]	 5 %, 6 % et 7 % 18 %, 21 % et 24 %
Parts de marché, après l'ajout[d] (sur 3 ans) Dapagliflozine	 [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	 15 %, 23 % et 30 %
Provenance des parts de la dapagliflozine En ajout au traitement de base En remplacement du sacubitril/valsartan	 [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	 90 %, 90 % et 90 % 10 %, 10 % et 10 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût annuel de traitement avec Dapagliflozine Sacubitril/valsartan	 [redacted] $ [redacted] $	 1 051 $ 2 887 $

ClCr : Clairance à la créatinine; IC : Insuffisance cardiaque; NYHA : New York Heart Association; RPAM : Régime public d'assurance médicaments; s. o. : Sans objet.

a Le traitement de base est constitué de la combinaison d'un bêta-bloquant et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

b Le scénario « avant l'ajout » d'une indication reconnue pour le paiement simule le statut actuel de la dapagliflozine, à savoir l'estimation de ses parts de marché parmi les patients atteints d'IC. En effet, la dapagliflozine est déjà utilisée par certains d'entre eux compte tenu de son indication reconnue pour le traitement du diabète de type 2. Les estimations de l'INESSS constituent des extrapolations des tendances observées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ (2016 à 2019).

c Les parts de marché de l'association sacubitril/valsartan ont été calculées par l'INESSS à partir du chiffrier du modèle d'impact budgétaire soumis par le fabricant, en tenant compte de tous les régimes thérapeutiques dans lesquels elle était incorporée.

d Le scénario « après l'ajout » fait état des parts de marché attendues pour la dapagliflozine à la suite de l'ajout de l'indication reconnue pour le paiement pour le traitement de l'IC. Ainsi, le différentiel entre le scénario « avant l'ajout » et « après l'ajout » reflète la croissance attendue du marché.

Selon le fabricant, l'ajout d'une indication de paiement reconnue à la dapagliflozine pour le traitement des patients atteints d'une IC de classe II à IV de la NYHA occasionnerait un impact budgétaire net sur trois ans de [redacted] $ sur le budget de la RAMQ. Ce coût découlerait du traitement de [redacted] patients, dans l'hypothèse selon laquelle tous les patients maintiennent leur traitement d'une année à l'autre.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, les hypothèses relatives à l'estimation du nombre de patients à traiter sont bien détaillées. Également, la méthode d'estimation des coûts de traitement est bien décrite. Toutefois, la détermination de la provenance exacte des parts de marché de la dapagliflozine est complexifiée par le fait que l'association sacubitril/valsartan est en partie considérée comme partie intégrante d'un traitement de base, en plus d'être modélisée en partie comme une stratégie en soi. Dans l'ensemble, la qualité méthodologique du modèle d'analyse d'impact budgétaire du fabricant est jugée adéquate. L'INESSS a cependant apporté un ensemble de modifications à l'analyse et ce sont celles qui ont le plus d'effet sur les résultats qui sont présentées ci-dessous :

- Nombre de patients admissibles : Les modifications portant sur l'estimation du nombre de patients sont multiples et ont globalement un effet neutre sur l'impact budgétaire net. Les plus importantes sont les suivantes :
  - Prévalence de l'IC : Le fabricant dérive le nombre de patients atteints d'IC au Québec à partir d'un nombre de cas estimés au Canada. L'INESSS, pour sa part, s'appuie plutôt sur les analyses de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ 2019).
  - Définition de la population : L'analyse du fabricant concerne les patients atteints d'une IC de classe II à IV de la NYHA, en cohérence avec l'indication demandée. L'INESSS effectue quant à lui une analyse portant uniquement sur ceux ayant une classe II ou III, en cohérence avec la valeur thérapeutique reconnue. La représentativité de ces derniers parmi les patients atteints d'IC est estimée à partir d'une analyse canadienne rétrospective (Petrella 2014).
  - Inclusion des patients atteints d'insuffisance rénale : Le fabricant a retiré les patients atteints d'insuffisance rénale de la population admissible. L'INESSS adhère à cette hypothèse d'exclusion, mais en tient plutôt compte dans l'estimation des parts de marché, c'est-à-dire qu'elles excluent d'office les patients atteints d'insuffisance rénale. Il convient de noter que cette particularité au regard de la fonction rénale s'applique également à l'admissibilité à l'association sacubitril/valsartan.
- Provenance des parts de marché : Selon le fabricant, les parts de marché de la dapagliflozine proviendront de l'association sacubitril/valsartan à hauteur de [redacted], [redacted] et [redacted] % sur trois ans. Pour sa part, sur la base de l'opinion des experts consultés, l'INESSS estime qu'elles en proviendraient à hauteur de 10 % maximum. L'hypothèse de l'absence de déplacement de l'usage de cette association est également explorée en analyse de sensibilité. Ces modifications ont un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.

Une limite à l'analyse a de plus été relevée, à savoir qu'elle ne prend pas en considération les quelques décès qui pourraient survenir dans la période observée; cette inclusion aurait eu un effet à la baisse sur la durée moyenne de traitement par patient. Bien que cette correction s'appliquerait à chacun des traitements considérés dans l'analyse, elle aurait vraisemblablement pour effet de diminuer l'impact budgétaire net.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à Forxiga[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'insuffisance cardiaque (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	3 672 282 $	6 375 776 $	8 885 388 $	18 933 447 $
Nombre de personnes	3 495	6 068	8 457	8 457[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	2 713 918 $	4 711 874 $	6 566 547 $	13 992 339 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			5 044 297 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			30 510 449 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total représente les patients nouvellement traités par la dapagliflozine et se fonde sur l'hypothèse selon laquelle tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre. Notons que ce nombre total est légèrement surestimé étant donné que certains décès seraient observés durant la période de l'analyse.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte de l'hypothèse selon laquelle la dapagliflozine serait utilisée chez 10, 15 et 20 % des patients sur trois ans. Il est également estimé que 20 % des parts de la dapagliflozine proviendraient de celles qui auraient appartenu à l'association sacubitril/valsartan (au lieu de 10 %).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte de l'hypothèse selon laquelle la dapagliflozine serait utilisée chez 25, 35 et 40 % des patients sur trois ans, sans accaparer des parts appartenant à l'association sacubitril/valsartan.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 14 M$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'ajout de l'indication de paiement reconnue à la dapagliflozine pour le traitement des personnes atteintes d'IC de classe II ou III de la NYHA et présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 8 457 patients seraient traités au cours de ces années, s'ils maintiennent tous leur traitement d'une année à l'autre.

En ce qui concerne le budget des établissements, le coût de traitement durant l'hospitalisation d'un patient atteint d'IC se trouvera rehaussé avec l'ajout de la dapagliflozine au traitement de base, mais la fréquence de ces hospitalisations devrait diminuer, ce qui rend l'incidence budgétaire incertaine. Il est jugé que ce montant, bien que difficile à estimer, serait toutefois relativement faible compte tenu de la courte durée des hospitalisations.

Il convient de noter que plusieurs patients atteints d'IC sont déjà traités, en raison de leur diabète de type 2, par un inhibiteur du SGLT2 autre que la dapagliflozine. L'analyse de l'INESSS suppose que ces patients ne seraient pas transférés vers la dapagliflozine après l'ajout d'une indication de paiement à cette dernière. Également, à court terme, il est supposé que la dapagliflozine ne deviendrait pas l'inhibiteur du SGLT2 prescrit de façon préférentielle aux patients atteints d'un diabète de type 2, bien qu'elle pourrait être privilégiée auprès de certains patients risquant de développer une IC. Dans l'éventualité où la dapagliflozine serait préférée aux autres inhibiteurs du SGLT2 chez les patients atteints de diabète de type 2, mais pas d'IC, des économies marginales pourraient être observées sur le budget de la RAMQ, compte tenu de son coût mensuel d'acquisition (74 $) inférieur à celui des autres agents de cette classe (79 $).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à la dapagliflozine pour le traitement des personnes atteintes d'IC de classe II ou III de la NYHA et présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 4,7 M$ pour le traitement de 6 007 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication à Forxiga[MC] – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 4 664 113 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque de classe II ou III de la NYHA présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche	776 $ en coût additionnel moyen par patient	6 007 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 $/heure	56 194 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 $/place	62 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	62 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 $/jour	19 353 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Forxiga[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque (IC) de classe II ou III de la *New York Heart Association* (NYHA) présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche, si certaines conditions sont respectées.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- La dapagliflozine permet de réduire le risque de survenue d'un des deux éléments du critère composé principal, soit un décès de cause cardiovasculaire ou une aggravation de l'IC, définie par une hospitalisation imprévue ou une consultation urgente imprévue causée par l'IC et nécessitant un traitement intraveineux ou une intervention chirurgicale ou mécanique.
- La faible représentativité des patients ayant une IC de classe IV de la NYHA empêche de déterminer l'efficacité de la dapagliflozine chez ces patients.
- La dapagliflozine est bien tolérée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- L'efficacité et l'innocuité de la dapagliflozine et de l'association sacubitril/valsartan seraient relativement comparables.
- La dapagliflozine représente une option thérapeutique additionnelle ayant un mécanisme d'action différent, ce qui pourrait répondre à un besoin de santé.
- Comparativement au traitement de base seul, le ratio coût-utilité incrémental de la dapagliflozine en ajout au traitement de base est estimé à 9 697 $/QALY gagné. Par comparaison à l'association sacubitril/valsartan, tous deux en ajout à un traitement de base, la dapagliflozine est moins coûteuse et offre des bénéfices de santé similaires.
- En s'appuyant principalement sur la comparaison avec le traitement de base, jugée la plus pertinente en raison du fait qu'elle touche la plus grande proportion de la population, la dapagliflozine est jugée une option efficiente.
- L'impact budgétaire net associé à l'ajout d'une indication reconnue de paiement à la dapagliflozine pour le traitement de l'IC est estimé à environ 14 M$ sur trois ans sur le budget de la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de la dapagliflozine pour le traitement des personnes atteintes d'IC de classe fonctionnelle II ou III de la NYHA présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de la dapagliflozine diminue le RCUI de 117 $/QALY gagné. L'impact budgétaire net sur trois ans diminue quant à lui de 169 267 $.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles de la dapagliflozine et de l'association sacubitril/valsartan. Un rabais ou une ristourne sur cette dernière réduirait l'efficience de la dapagliflozine dans la petite population pour laquelle l'association constitue le comparateur adéquat. L'analyse d'impact budgétaire serait également défavorablement influencée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Astra Zeneca Canada Inc.** Monographie de produit de Forxiga[MC]. Ontario, Canada; juin 2020. [En ligne. Page consultée le 4 août 2020] : https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/downloads/productinformation/forxiga-product-monograph-en.pdf
- Institut de la statistique du Québec (ISQ). Taux d'activité et taux d'emploi, résultats selon le groupe d'âge détaillé, Québec, Ontario et Canada [En ligne. Page consultée le 10 août 2020] : https://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/travail-remuneration/population-active-chomage/indicateur-marche/emploi_population_taux.html#tri_regn=2&tri_sexe=1.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Entresto[MC] – Insuffisance cardiaque. Québec, Qc : INESSS;2016 Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Entresto_2016_06.pdf
- **Institut national de santé publique du Québec (INSPQ).** Surveillance de l'insuffisance cardiaque au Québec : prévalence, incidence et mortalité de 2005-2006 à 2015-2016. INSPQ;2019 [En ligne. Page consultée le 10 août 2020] : https://www.inspq.qc.ca/publications/2560.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et coll**. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371(11):993-1004.
- **McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et coll.** Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019;381(21):1995-2008.
- **Petrella RJ, Liu P, Chiva-Razavi S, et coll.** Real-world healthcare resource utilization among patients with chronic heart failure: A Canadian assessment. 19th Annual International ISPOR Meeting Montréal, Poster PCV98. [En ligne. Page consultée le 15 août 2020] : https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/ispor-19th-annual-international-meeting/real-world-healthcare-resource-utilisation-among-patients-with-chronic-heart-failure-a-canadian-assessment

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

IMBRUVICA[MC]

Lymphome à cellules du manteau

Avis transmis au ministre en septembre 2020

Marque de commerce : Imbruvica
Dénomination commune : Ibrutinib
Fabricant : Janss. Inc
Forme : Capsule
Teneur : 140 mg

Modification d'une indication reconnue

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier l'indication reconnue pour le paiement d'Imbruvica[MC] pour le traitement du lymphome à cellules du manteau.

Indication reconnue pour le paiement

- en monothérapie, pour le traitement du lymphome à cellules du manteau récidivant ou réfractaire, chez les personnes :
  - qui ont reçu au moins un traitement à base de rituximab;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie ~~confirmée par imagerie~~.

  L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 560 mg.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). Il est indiqué par Santé Canada « pour le traitement des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire ». Il est notamment inscrit sur les listes pour le traitement de ce lymphome, à certaines conditions.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

L'exigence d'une imagerie pour confirmer l'absence de progression de la maladie lors des demandes pour la poursuite du traitement, a été introduite lors des travaux d'harmonisation des indications reconnues

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

des médicaments en oncologie en mai 2019 (INESSS 2019). La présente réévaluation de l'indication de paiement est réalisée à l'initiative de l'INESSS afin d'assurer une cohérence entre le libellé de l'indication de paiement et le suivi de l'efficacité du traitement du LCM.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE/JUSTESSE DU PRIX/RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Il s'avère qu'en ce qui concerne le LCM, une imagerie n'est pas nécessaire dans tous les cas pour l'évaluation de l'efficacité du traitement. L'examen clinique ou les tests de laboratoires sont parfois suffisants pour assurer le suivi de l'efficacité du traitement. Bien que l'imagerie soit justifiée dans la majorité des situations, le retrait de cette exigence est recommandé puisque cela peut contraindre certains patients à subir un examen qui ne serait pas réalisé autrement. Cette recommandation s'appuie sur l'avis d'hémato-oncologues, ainsi que sur la documentation scientifique (Rutherford 2019).

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé de l'indication de paiement n'a aucune incidence sur le rapport entre le coût et l'efficacité de l'ibrutinib pour le traitement du LCM récidivant ou réfractaire antérieurement évalué (INESSS 2017).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Cette modification de l'indication de paiement n'a pas d'impact sur le budget de la RAMQ.

Conclusion sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Il est recommandé au ministre de modifier l'indication reconnue pour le paiement de l'ibrutinib pour le traitement du LCM réfractaire ou récidivant. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- la modification permet d'assurer une cohérence entre les exigences de l'indication de paiement et le suivi de l'efficacité du traitement réalisé en clinique;
- ce changement n'affecte pas le rapport entre le coût et l'efficacité de l'ibrutinib pour le traitement de cette condition, ni le budget de la RAMQ.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Médicaments d'exception - Oncologie. Québec. QC : INESSS; 2019. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Medicaments_exception_oncologie_2019_05.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Imbruvica[MC] – Lymphome à cellules du manteau. Québec. QC : INESSS; 2017. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2017/Imbruvica_LCM_2017_02.pdf
- **Rutherford SC**. Surveillance scanning in lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol. 2019;17(6)352-9.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

OSNUVO[MC]

Ostéoporose

Avis transmis au ministre en septembre 2020

Marque de commerce : Osnuvo
Dénomination commune : Tériparatide
Fabricant : Avir
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneur : 250 µg/ml (2,4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Osnuvo[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception

Indication reconnue

- pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui sont exposées à un risque élevé de fracture, c'est-à-dire :
  - dont le score T mesuré à la hanche, au col fémoral ou au rachis lombaire est inférieur ou égal à –2,5;
    et
  - qui présentent une réponse inadéquate à une thérapie antirésorptive, définie par :
    - une nouvelle fracture de fragilisation à la suite de la prise continue de la thérapie antirésorptive pendant au moins 12 mois;
      ou
    - une diminution significative de la densité minérale osseuse, sous le score T observé en prétraitement chez les femmes avec un antécédent de fracture ostéoporotique, malgré la prise continue de la thérapie antirésorptive pendant au moins 24 mois.

      La durée maximale de l'autorisation est de 18 mois

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Osnuvo[MC] est un médicament biosimilaire de la tériparatide, dont le produit de référence est Forteo[MC]. La tériparatide est une forme recombinante de l'hormone parathyroïde. Il s'agit d'un agent ostéoformateur

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

à action ostéoblastique, par opposition à l'action ostéoclastique de la parathormone endogène. Elle s'administre une fois par jour par voie sous-cutanée. Elle est notamment indiquée pour le traitement de « l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées chez qui le risque de fracture est élevé ou chez qui un autre traitement contre l'ostéoporose a échoué ou n'a pas été toléré ». La tériparatide est actuellement inscrite pour cette indication sur les listes des médicaments, selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation d'Osnuvo[MC] par l'INESSS.

La tériparatide est une molécule qui peut être fabriquée selon deux procédés : biologique, par la technologie de l'ADN recombinant, comme c'est le cas du produit de référence Forteo[MC] et son biosimilaire Osnuvo[MC], ou par synthèse chimique en phase solide. Teva-Teriparatide injectable[MC] est un médicament obtenu par ce dernier procédé, ce qui fait que ce produit est considéré comme un médicament générique de Forteo[MC] (Santé Canada 2020). Il est à noter que l'INESSS a récemment transmis une recommandation au ministre concernant l'inscription de Teva-Teriparatide injectable[MC], lors des travaux de la mise à jour des listes de médicaments prévue en septembre 2020. La décision du ministre à cet égard est attendue.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada.

Pour le présent dossier, cet avis a été émis en janvier 2020. Il vient confirmer qu'Osnuvo[MC] et Forteo[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits, aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Le critère de la valeur thérapeutique d'Osnuvo[MC] pour le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées est donc satisfait.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une cartouche d'Osnuvo[MC] de 2,4 ml (250 µg/ml), permettant l'administration quotidienne de 20 µg de tériparatide pendant 28 jours, est de [redacted] $, tandis que celui d'un stylo prérempli de 2,4 ou 3 ml (250 µg/ml) de Forteo[MC], permettant également l'administration quotidienne de 20 µg de tériparatide pendant 28 jours, est de 809,73 $. Le prix d'Osnuvo[MC] correspond à une diminution de [redacted] % par rapport au prix du produit de référence.

À noter que le stylo de 3 ml de Forteo[MC] fournit la même quantité de produit que celui de 2,4 ml, en raison de la nécessité d'amorcer le stylo avant chaque utilisation. La stabilité de l'ensemble des formulations et formats est de 28 jours après le premier usage.

À titre informatif, le prix de vente garanti de Teva-Teriparatide injectable[MC] ([redacted] $) est plus [redacted] que celui d'Osnuvo[MC].

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Celle-ci a pour objectif d'évaluer l'efficience d'Osnuvo[MC] comparativement à Forteo[MC] sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Selon le fabricant, le coût annuel de traitement, en considérant les coûts selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux, est plus faible avec Osnuvo[MC] ([redacted] $) qu'avec Forteo[MC] ([redacted] $).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car les différentes formulations de tériparatide sont jugées avoir une efficacité et une innocuité non différentielles. Toutefois, l'analyse du fabricant retient une marge de grossiste de 6,5 % sans considérer le maximum autorisé de 39 $ par format d'acquisition, ce qui surestime légèrement la différence de coûts. Cette modification effectuée, il appert que le coût d'un traitement par Osnuvo[MC] est inférieur d'environ [redacted] % à celui de Forteo[MC]. Par ailleurs, le coût d'un traitement par Osnuvo[MC] est [redacted] d'environ [redacted] % à celui de Teva-Teriparatide injectable[MC].

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patientes pour qui Osnuvo[MC] remplace le produit de référence (*switch*). Aucune publication n'a été répertoriée.

Le dispositif d'administration d'Osnuvo[MC] est un stylo-injecteur réutilisable, dans lequel une cartouche est insérée, alors que celui de Forteo[MC] est un stylo-injecteur prérempli jetable. Le stylo d'Osnuvo[MC] sera fourni gratuitement par le fabricant. Étant donné que les dispositifs d'administration d'Osnuvo[MC] et de Forteo[MC] sont différents, un enseignement doit être fourni à la patiente ou à son proche aidant afin de favoriser la maîtrise des fonctionnalités du dispositif prescrit. Cet enseignement est réalisé par un membre d'une équipe multidisciplinaire qui effectue le suivi de la patiente en clinique, ou par le pharmacien communautaire. Mentionnons que le fabricant du produit novateur offre présentement un programme de soutien aux patients, comprenant notamment la formation, par une infirmière, sur l'auto-injection, et un soutien financier. Un programme similaire est également offert par Teva Canada pour la version générique. Toutefois, selon l'information disponible au moment de l'évaluation, un tel programme n'est pas actuellement offert par Avir pour Osnuvo[MC].

L'INESSS s'interroge sur les défis que posera en pratique clinique la disponibilité, à la fois, d'une version biosimilaire et d'une version générique de la tériparatide. À titre d'exemple, le pharmacien pourrait procéder à la substitution du médicament novateur par le générique; toutefois, cette substitution ne serait possible ni avec le produit biosimilaire ni entre le médicament biosimilaire et le générique. En effet, à ce jour, il n'y a pas de prise de position au Québec quant à la substitution d'un médicament biologique par un biosimilaire. Toutefois, de façon générale, les patientes sont fortement encouragées à commencer leur traitement par un biosimilaire puisque, sauf exception, les nouvelles ordonnances de médicament biologique de référence pour ces patientes ne sont plus couvertes (INESSS 2020).

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'Osnuvo[MC] pour le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées. Elle repose notamment sur des données de facturation tirées de la banque de données *Pharmastat* d'IQVIA[MC] et des hypothèses fondées sur l'évaluation du romosozumab par l'INESSS (Evenity[MC] 2020). Les principales hypothèses du fabricant et de l'INESSS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Patientes considérées dans l'analyse	Nouvelles patientes	Nouvelles patientes (scénarios A et C) Ensemble des patients (scénario B)
Nombre d'ordonnances standardisées à 28 jours, pour l'ensemble des patientes (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	[redacted], [redacted] et [redacted]
Proportion annuelle d'ordonnances associées à de nouvelles patientes[a]	[redacted] %	37,7 %
Nombre d'ordonnances standardisées à 28 jours, pour les nouveaux patients (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	[redacted], [redacted] et [redacted]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Osnuvo[MC] (moyenne sur 3 ans)	[redacted] %	100 % des nouvelles patientes (scénario A) 50 % des nouvelles patientes (scénarios B et C)
Provenance de ses parts de marché	Forteo[MC]	Forteo[MC] (scénario A) Teva-Teriparatide injectable[MC] (scénarios B et C)
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût d'une ordonnance standardisée à 28 jours[b] ▪ Forteo[MC] ▪ Osnuvo[MC] ▪ Teva-Teriparatide injectable[MC]	[redacted] $ [redacted] $ Sans objet	857 $ [redacted] $ [redacted] $

a Cette proportion est utilisée pour calculer le nombre d'ordonnances concernant les nouvelles patientes. Celle-ci est appliquée pour les deux premières années par le fabricant et pour la première année et demie par l'INESSS.

b Ce coût inclut la marge bénéficiaire du grossiste et le coût moyen des services professionnels du pharmacien.

Selon le fabricant, au cours des trois premières années suivant l'inscription d'Osnuvo[MC], des économies de [redacted] $ seraient engendrées sur le budget de la RAMQ; cela correspond à [redacted] ordonnances d'Osnuvo[MC].

Selon l'INESSS, cette analyse est jugée adéquate. Toutefois, étant donné la transmission récente par l'INESSS d'une recommandation portant sur le médicament générique Teva-Teriparatide injectable[MC] et de sa possible inscription, il a préféré quantifier les économies attendues de l'inscription du biosimilaire Osnuvo[MC], selon les trois scénarios décrits ci-dessous :

- Scénario A : Sans inscription de Teva-Teriparatide injectable[MC] sur la *Liste des médicaments*. Ce scénario présume également, de manière similaire aux autres évaluations de biosimilaires par l'INESSS, qu'il y aura la mise en place d'une mesure administrative par la RAMQ permettant la poursuite du remboursement de Forteo[MC] chez les personnes ayant déjà commencé ce traitement. Alors, seulement les nouvelles patientes sont considérées comme admissibles à Osnuvo[MC] et il est attendu que 100 % d'entre elles le recevront.
- Scénario B : Avec inscription de Teva-Teriparatide injectable[MC] et en considérant qu'il y a application de la mesure du prix le plus bas (PPB) par la RAMQ pour les trois formulations de tériparatide. Ainsi, le prix remboursé par la RAMQ pour Teva-Teriparatide injectable[MC] et pour Forteo[MC] [redacted]. Dans ce scénario, l'inscription d'Osnuvo[MC] aurait [redacted]

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

[redacted]. Aux fins de calcul de l'impact budgétaire brut, il est attendu, en moyenne sur 3 trois ans, qu'Osnuvo[MC] et Teva-Teriparatide injectable[MC] se partageraient également (50 %/50 %) les ordonnances associées aux nouvelles patientes.

- Scénario C : Avec inscription de Teva-Teriparatide injectable[MC] et en considérant que l'application de la mesure du PPB par la RAMQ s'appliquerait seulement pour Teva-Teriparatide injectable[MC] et Forteo[MC], mais non pour Osnuvo[MC] (par exemple, en supposant une dénomination commune différente et, ainsi, des encadrés distincts). Dans ce scénario, seulement les nouvelles patientes sont considérés comme admissibles à Osnuvo[MC] et il est attendu que 50 % d'entre elles le recevront.

Afin de déterminer la population admissible et le nombre d'ordonnances, le fabricant se base sur des données de facturation et une évaluation antérieure, réalisée par l'INESSS, d'un autre médicament indiqué pour le traitement de l'ostéoporose (Evenity[MC] 2020). À cela, il applique une proportion qui est associée à de nouvelles patientes. L'INESSS a repris la même méthode, mais à partir des statistiques de facturation de la RAMQ de 2014 à 2020, exclusivement pour l'indication reconnue pour le paiement de Forteo[MC]. En effet, la tériparatide est remboursée pour d'autres usages par le biais de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Toutefois, plusieurs patientes recevant la tériparatide par cette mesure seraient maintenant admissibles à Forteo[MC] en raison de la récente modification de l'indication reconnue pour le paiement effectuée, à la suite d'une recommandation de l'INESSS (Forteo[MC] 2020). L'INESSS a donc repris les hypothèses utilisées antérieurement (Evenity[MC] 2020) pour estimer une augmentation de la population admissible à recevoir la tériparatide selon l'indication reconnue pour le paiement et, donc, par ricochet, à Osnuvo[MC].

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription d'Osnuvo[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui sont exposées à un risque élevé de fracture (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
SCÉNARIO A : SANS INSCRIPTION DU GÉNÉRIQUE				
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre d'ordonnances	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IMPACT NET				
RAMQ[b]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
SCÉNARIO B : AVEC INSCRIPTION DU GÉNÉRIQUE ET AVEC APPLICATION DE LA MESURE DU PRIX LE PLUS BAS				
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre d'ordonnances	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IMPACT NET				
RAMQ[b]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
SCÉNARIO C : AVEC INSCRIPTION DU GÉNÉRIQUE ET SANS APPLICATION DU PRIX LE PLUS BAS				
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre d'ordonnances	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IMPACT NET				
RAMQ[b]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, il est estimé que des économies d'environ [redacted] $ seraient à prévoir dans les trois premières années suivant l'inscription d'Osnuvo[MC], en supposant que le médicament générique Teva-Teriparatide injectable[MC] ne serait pas inscrit. Toutefois, advenant qu'il soit inscrit, les économies associées à l'inscription d'Osnuvo[MC] seraient [redacted]. D'un côté, si la mesure du PPB s'appliquait aux trois formulations de tériparatide, [redacted] $ sur trois ans. D'un autre côté, si le PPB n'était pas applicable à Osnuvo[MC] ni à Teva-Teriparatide injectable[MC] (inscription dans des encadrés distincts), les [redacted] seraient de l'ordre de [redacted] $.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Osnuvo[MC] et Forteo[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits, aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Osnuvo[MC] est jugé efficient pour l'indication évaluée.
- Des économies d'au plus [redacted] $ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son inscription.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'INESSS a récemment transmis à la ministre une recommandation d'inscription du romosozumab (Evenity[MC] 2020) pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui sont exposées à un risque élevé de fracture. La ministre ayant sursis à cette décision d'inscription, son

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

utilisation n'a pas été considérée dans les analyses économiques du présent avis. Advenant le remboursement du romosozumab, la taille du marché de la tériparatide serait réduite de façon importante. Dans cette situation et selon les hypothèses émises lors de l'évaluation du romosozumab, les économies avec l'inscription d'Osnuvo[MC] seraient d'au plus [redacted] $ sur trois ans.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Avir Pharma Inc**. Monographie de produit Osnuvo[MC]. Blainville, Québec; 8 janvier 2020.
- **Eli Lilly Canada Inc**. Monographie de produit Forteo[MC]. Toronto, Ontario; révisée le 10 juillet 2020.
- **Gideon Richter**. Terrosa teriparatide; Résumé des caractéristiques du produit. Disponible à : https://terrosapatient.com/?lang=fr
- **Institut national d'excellence en santé et en service sociaux**. État des connaissances. Innocuité de la substitution et de l'interchangeabilité des médicaments biologiques. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Biosimilaires_EC.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Evenity[MC] – Ostéoporose. Québec. Qc: INESSS; 2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2020/Evenity_2020_02.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux**. Forteo[MC] – Ostéoporose. Québec. Qc: INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2020/Forteo_2020_02.pdf
- **Specialist pharmacy Service.** Product Safety Assessment Teriparatide and biosimilars, Nov 2019. Disponible à: https://www.sps.nhs.uk/articles/in-use-product-safety-assessment-report-for-teriparatide/
- **Santé Canada**. Sommaire de décision réglementaire-Teva Teriparatide Injection. Disponible à : https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-detail.php?linkID=RDS00548

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
AVIR	Osnuvo	tériparatide	Sol. Inj. S.C.	250 mcg/ml (2,4 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments Médicament d'exception
AZC	Calquence	acalabrutinib	Caps.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajout d'une indication reconnue sur la Liste des médicaments - Établissement à Gazyva[MC] pour le traitement de première intention de la LLC Modification des indications reconnues d'Imbruvica[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la LLC
AZC	Calquence	acalabrutinib	Caps.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Traitement de la LLC réfractaire ou récidivante (R/R)
AZC	Forxiga	dapagliflozine	Co.	5 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Ajout d'une indication reconnue
AZC	Forxiga	dapagliflozine	Co.	10 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Ajout d'une indication reconnue
JANSS. INC	Imbruvica	ibrutinib	Caps.	140 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
MERCK	Brenzys	étanercept	Sol. Inj. S.C. (ser)	50 mg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Ajout d'une indication reconnue
MERCK	Brenzys	étanercept	Sol. Inj. S.C. (stylo)	50 mg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Ajout d'une indication reconnue
SEATTLEGEN	Adcetris	brentuximab védotine	Pd. Perf. I. V.	50 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajout d'une indication reconnue

Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux
Québec