AVIS AU MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN SEPTEMBRE 2021

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
8 septembre 2021

Québec

Avis transmis au ministre le 8 septembre 2021

TABLE DES MATIÈRES

HERZUMA[MC] 4

TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE, DU CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE ET DU CANCER GASTRIQUE MÉTASTATIQUE *4*

KANJINTI[MC] 9

TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE, DU CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE ET DU CANCER GASTRIQUE MÉTASTATIQUE *9*

LEDAGA[MC] 14

LYMPHOME T CUTANÉ DE TYPE MYCOSIS FONGOÏDE *14*

REBLOZYL[MC] 31

SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE – ANÉMIE DÉPENDANTE DES TRANSFUSIONS DE GLOBULES ROUGES *31*

TUKYSA[MC] 51

CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE *51*

HERZUMA[MC], TRAZIMERA[MC], KANJINTI[MC], OGIVRI[MC] (BIOSIMILAIRES DE TRASTUZUMAB) 68

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 8 septembre 2021

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

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).

Présidente

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

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

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

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).

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

Dre 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 : chirurgie, dermatologie, hématologie oncologique, oncologie, 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.

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).

HERZUMA[MC]

Traitement du cancer du sein au stade précoce, du cancer du sein métastatique et du cancer gastrique métastatique

Avis transmis au ministre en septembre 2021

Marque de commerce : Herzuma
Dénomination commune : Trastuzumab
Fabricant : Teva Innov
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneur : 150 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 la fiole de 150 mg d'Herzuma[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein au stade précoce, du cancer du sein métastatique et du cancer gastrique métastatique, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception

Indications reconnues

- pour le traitement du cancer du sein invasif précoce surexprimant le récepteur HER2.

  Les autorisations sont données pour un maximum de 17 cycles de traitement.

- pour le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2.

- en association avec un sel de platine et une fluoropyrimidine, pour le traitement de première intention des personnes atteintes de cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne, HER2 positif, inopérable, au stade avancé ou métastatique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Herzuma[MC] est un médicament biosimilaire du trastuzumab, dont le produit de référence est Herceptin[MC]. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui vise sélectivement le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2; *human epidermal growth factor receptor-2*). Herzuma[MC] est approuvé par Santé Canada pour le traitement du cancer du sein aux stades précoce et métastatique, de même que du cancer gastrique métastatique. La fiole de 440 mg d'Herzuma[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).

est actuellement inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*. D'autres médicaments biosimilaires du trastuzumab, soit Kanjinti[MC] (fiole de 420 mg), Ogivri[MC] (fioles de 150 et 440 mg) et Trazimera[MC] (fioles de 150 et 440 mg), sont également inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour ces indications, à certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de la fiole de 150 mg d'Herzuma[MC], pour ces indications.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Conformément au 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 20 octobre 2020. Il vient confirmer qu'Herzuma[MC] et Herceptin[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. La valeur thérapeutique d'Herzuma[MC], présenté en fiole de 150 mg, est donc reconnue.

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

Le prix soumis d'une fiole de 150 mg d'Herzuma[MC] est de 506,15 $. Son prix par milligramme de trastuzumab (3,37 $) est inférieur à celui soumis en 2019 pour une fiole de 440 mg d'Herzuma[MC] ([redacted] $) une fois reconstituée (INESSS 2019). Toutefois, selon les données de la *Canadian Drugstore & Hospital Purchases Audit* d'IQVIA[MC], il serait plutôt semblable à celui actuellement payé par les établissements de santé.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts qui a pour but de comparer le coût de traitement par patient avec la fiole de 150 mg d'Herzuma[MC] à celui avec la fiole de 440 mg. Elle tient compte d'une dose ajustée en fonction du poids du patient traité, des pertes en médicament et d'un prix par milligramme identique pour les deux fioles. Sur cette base, le fabricant estime que, pour le traitement du cancer du sein au stade précoce et du cancer gastrique métastatique, des coûts additionnels de [redacted] $ seraient engendrés avec l'utilisation de la fiole de 150 mg pour la dose d'attaque, tandis qu'il y aurait des économies d'environ [redacted] $ pour la dose de maintien. Pour ce qui a trait au traitement du cancer du sein métastatique, des coûts additionnels de l'ordre de [redacted] et [redacted] $ seraient engendrés pour la dose d'attaque et la dose de maintien, respectivement.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que les deux formats de fioles de trastuzumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentes. Toutefois, en raison du volume d'utilisation du trastuzumab pour le traitement de cancers prévalents, les pertes en médicament sont présumées infimes. Sur cette base, un coût de traitement similaire entre ces usages est jugé plus probable par l'INESSS. Advenant une réduction des pertes en médicament, des économies seraient engendrées avec l'utilisation de la fiole de 150 mg. Il convient de mentionner que la fiole de 440 mg a cependant fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle depuis l'évaluation de l'INESSS.

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 Herzuma[MC] remplace le produit de référence (*switch*). Les résultats d'une étude observationnelle rétrospective (Saito 2021), effectuée sur des patients atteints d'un cancer du sein ou

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).

gastrique, montrent que les profils d'innocuité observés chez des patients ayant été traités par Herceptin[MC] sont semblables à ceux des patients ayant transféré à Herzuma[MC]. Aucune étude comparant l'efficacité et l'innocuité d'Herzuma[MC] à celles d'un autre médicament biosimilaire du trastuzumab n'a été répertoriée.

Le dosage du trastuzumab est basé sur le poids corporel des patients. Puisqu'il s'agit d'un médicament dont le volume d'utilisation est élevé, les centres hospitaliers utilisent généralement les fioles de 420 ou de 440 mg et les pertes en médicaments sont présumées marginales. L'inscription de la fiole de 150 mg donnerait plus de flexibilité aux établissements qui ont un plus faible volume d'utilisation et pourrait leur permettre de réduire ou d'éliminer les pertes en trastuzumab.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de la fiole de 150 mg d'Herzuma[MC] pour le traitement du cancer du sein au stade précoce, du cancer du sein métastatique et du cancer gastrique métastatique, HER2 positif. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques ainsi que des écrits scientifiques. De plus, des hypothèses sont émises par le fabricant : il est notamment présumé que les parts de marché de la nouvelle fiole ([redacted], [redacted] et [redacted] % sur 3 ans) proviendraient entièrement de celles de la fiole de 440 mg d'Herzuma[MC]. Selon cette analyse, des économies sur trois ans de [redacted] $ seraient engendrées sur le budget des établissements de santé, en escomptant le traitement de [redacted] patients par année.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il adhère aux hypothèses du fabricant. Toutefois, des pertes en médicaments ne sont pas attendues et des coûts présumés nuls sur le budget des établissements de santé sont plutôt prévus à la suite de l'inscription de la fiole de 150 mg. Advenant une réduction des pertes en médicament, des économies seraient engendrées.

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'Herzuma[MC] et Herceptin[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.
- L'inscription de la fiole de 150 mg pourrait permettre de réduire les pertes en médicaments dans les centres hospitaliers où le volume d'utilisation est faible.
- Le coût par milligramme de trastuzumab de la fiole de 150 mg serait similaire à celui actuellement payé par les établissements de santé pour celle de 440 mg, en tenant compte de la quantité extractible une fois le médicament reconstitué. Sur cette base, elle est jugée efficiente.
- L'impact net de l'ajout de la fiole de 150 mg d'Herzuma[MC] serait ainsi vraisemblablement nul sur le budget des établissements de santé.
- Herzuma[MC] a fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle pour la fiole de 440 mg. Afin que ces constats économiques demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ce produit devrait l'être à ce nouveau format de 150 mg.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Celltrion Healthcare Co., Ltd et Teva Canada Ltd.** Herzuma[MC]. Monographie de produit. Date de révision : 16 avril 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061280.PDF [Page consultée le 27 juillet 2021]

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).

- **Hoffmann-La Roche Limitée.** Herceptin[MC]. Monographie de produit. Date de révision : 7 mai 2020. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00057382.PDF [Page consultée le 27 juillet 2021]
- **Santé Canada.** Sommaire des motifs de décision - Herzuma. Date de décision : 29 avril 2020. Disponible à : https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00473 [Page consultée le 27 juillet 2021]
- **Saito Y, Tamaki S, Hasegawa H, et coll.** Safety evaluation of initial CT-P6 administration for 30 min during the switch from reference trastuzumab in maintenance infusion: A multicenter observational study. Biol Pharm Bull 2021;44(4):474-7.

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).

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires de trastuzumab évalués par l'INESSS

Marque de commerce	**Kanjinti**[MC]	**Herzuma**[MC]	**Ogivri**[MC]	**Trazimera**[MC]
Fabricant	Amgen	Teva Innov	BGP Pharma	Pfizer
Formats disponibles	150[a] et 420 mg[b]	150[a] et 440 mg	150 et 440 mg	150 et 440 mg
Stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion préparée de manière aseptique[c]				
Dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %	24 heures à la température ambiante			
Indications évaluées et inscrites				
Liste des médicaments – Établissements	Cancer du sein HER2 positif au stade précoce ou métastatique et cancer gastrique HER2 positif métastatique			
Prix unitaire en établissement de santé				
150 mg	[redacted] $	506,15 $	[redacted] $	[redacted] $
420 ou 440 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $

a Fait l'objet d'une recommandation au ministre dans le cadre des présents travaux

b Bien que seule l'étiquette du flacon de Kanjinti[MC] indique 420 mg, les flacons de ses concurrents contiennent également 420 mg de produit extractible après reconstitution avec 20 ml (21 mg/ml).

c Données de stabilité tirées des monographies de produit.

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).

KANJINTI[MC]

Traitement du cancer du sein au stade précoce, du cancer du sein métastatique et du cancer gastrique métastatique

Avis transmis au ministre en septembre 2021

Marque de commerce : Kanjinti
Dénomination commune : Trastuzumab
Fabricant : Amgen
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneur : 150 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 le flacon de 150 mg de Kanjinti[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein au stade précoce, du cancer du sein métastatique et du cancer gastrique métastatique, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception

Indications reconnues

- pour le traitement du cancer du sein invasif précoce surexprimant le récepteur HER2.

  Les autorisations sont données pour un maximum de 17 cycles de traitement.

- pour le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2.

- en association avec un sel de platine et une fluoropyrimidine, pour le traitement de première intention des personnes atteintes de cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne, HER2 positif, inopérable, au stade avancé ou métastatique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Kanjinti[MC] est un médicament biosimilaire du trastuzumab, dont le produit de référence est Herceptin[MC]. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui vise sélectivement le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2; *human epidermal growth factor receptor-2*). Kanjinti[MC] est approuvé par Santé Canada pour le traitement du cancer du sein aux stades précoce et métastatique, de même que du cancer gastrique métastatique. La fiole de 420 mg de Kanjinti[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).

est actuellement inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*. D'autres médicaments biosimilaires du trastuzumab, soient Herzuma[MC] (fiole de 440 mg), Ogivri[MC] (fioles de 150 et de 440 mg) et Trazimera[MC] (fioles de 150 et de 440 mg), sont également inscrits sur la liste pour ces indications, à certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de la fiole de 150 mg de Kanjinti[MC], pour ces indications.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Conformément au 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 4 août 2021. Il vient confirmer que Kanjinti[MC] et Herceptin[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. La valeur thérapeutique de Kanjinti[MC], présenté en fiole de 150 mg, est donc reconnue.

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

Le prix soumis d'une fiole de 150 mg de Kanjinti[MC] est de [redacted] $. Son prix par milligramme de trastuzumab est donc de [redacted] $, soit identique à celui soumis d'une fiole de 420 mg de Kanjinti[MC].

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts qui a pour but de comparer le coût de traitement par patient au moyen des fioles de 150 mg et de 420 mg de Kanjinti[MC] par rapport à celui avec l'utilisation de la fiole de 420 mg seulement. En tenant compte d'une dose ajustée en fonction du poids du patient traité ainsi qu'en présumant des pertes en médicament, il estime que l'optimisation de la quantité de médicament utilisé à l'aide de la fiole de 150 mg entraînerait, selon les indications reconnues au trastuzumab, des coûts moindres de [redacted] à [redacted] $ dans la première année et de [redacted] à [redacted] $ dans chacune des années subséquentes. Il avance toutefois que l'inscription de la fiole de 150 mg n'aura aucun impact sur le coût de traitement de maintien des patientes atteintes du cancer du sein précoce recevant une perfusion par cycle de 21 jours.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que le trastuzumab puisse avoir une efficacité et une innocuité différentes en raison de son format de fiole. Toutefois, compte tenu du volume d'utilisation du trastuzumab pour le traitement de cancers prévalents, les pertes en médicament sont présumées infimes. De fait, un coût de traitement identique entre ces usages est jugé plus probable par l'INESSS. Advenant une réduction des pertes en médicament, des économies seraient engendrées avec l'utilisation de la fiole de 150 mg.

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 Kanjinti[MC] remplace le produit de référence (*switch*). Les résultats de l'essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu LILAC (von Minckwitz 2018), effectué sur des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2+, montrent que la réponse clinique et les profils d'innocuité et d'immunogénicité observés chez des patientes ayant été traitées par Herceptin[MC] sont

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).

semblables à ceux des patientes ayant transféré de Herceptin[MC] à Kanjinti[MC]. Aucune étude comparant Kanjinti[MC] à un autre médicament biosimilaire du trastuzumab n'a été répertoriée.

Les centres hospitaliers utilisent généralement les fioles de 420 ou 440 mg de trastuzumab. Puisqu'il s'agit d'un médicament dont le volume d'utilisation est élevé, les pertes en médicaments sont présumées marginales. L'inscription de la fiole de 150 mg donnerait plus de flexibilité aux établissements qui ont un faible volume d'utilisation et pourrait leur permettre de réduire ou d'éliminer les pertes en trastuzumab.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de la fiole de 150 mg de Kanjinti[MC] pour le traitement du cancer du sein au stade précoce, du cancer du sein métastatique et du cancer gastrique métastatique, HER2 positif. Elle repose notamment sur des données de facturation tirées de la base de données *Canadian Drugstore and Hospital Purchases Audit* (CDH) d'IQVIA[MC]. De plus, des hypothèses sont émises par le fabricant : il est notamment présumé que les parts de marché de la nouvelle fiole ([redacted], [redacted] et [redacted] % sur 3 ans) proviendraient entièrement de celle de 420 mg de Kanjinti[MC]. Selon cette analyse, des économies sur 3 ans de [redacted] $ seraient engendrées sur le budget des établissements de santé en escomptant le remplacement de [redacted] fioles de 420 mg par des fioles de 150 mg.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il adhère aux hypothèses du fabricant. Toutefois, des pertes en médicaments ne sont pas attendues et des coûts nuls sur le budget des établissements de santé sont plutôt prévus à la suite de l'inscription de la fiole de 150 mg. Advenant une réduction des pertes en médicament, des économies seraient engendrées.

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 que Kanjinti[MC] et Herceptin[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.
- L'inscription de la fiole de 150 mg pourrait permettre de réduire les pertes en médicaments dans les centres hospitaliers où le volume d'utilisation est faible.
- Le coût par milligramme de trastuzumab de la fiole de 150 mg est le même que celui de la fiole de 420 mg.
- L'impact budgétaire net de l'ajout de la fiole de 150 mg de Kanjinti[MC] serait ainsi vraisemblablement nul sur le budget des établissements de santé.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Kanjinti[MC] a fait l'objet d'une entente d'inscription. Afin que les constats économiques émis au sein de cet avis demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ce produit devrait l'être à ce nouveau format de 150 mg au prix par milligramme identique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amgen Canada Inc.** Kanjinti[MC]. Monographie de produit. Date d'approbation initiale : 27 février 2020. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00055396.PDF [Page consultée le 12 avril 2021]
- **Hoffmann-La Roche Limitée.** Herceptin[MC]. Monographie de produit. Date d'approbation : 24 mai 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00051549.PDF [Page consultée le 12 avril 2021]

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).

- **Santé Canada.** Sommaire des motifs de décision - Kanjinti. Date de décision : 14 juillet 2020. Disponible à : https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?linkID=SBD00480&lang=fr [Page consultée le 12 avril 2021]
- **von Minckwitz G, Colleoni M, Kolberg HC, et coll.** Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(7):987-98.

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).

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires de trastuzumab évalués par l'INESSS (avril 2021)

Marque de commerce	**Kanjinti**[MC]	**Herzuma**[MC]	**Ogivri**[MC]	**Trazimera**[MC]
Fabricant	Amgen	Teva Innov	BGP Pharma	Pfizer
Formats disponibles	150[a] et 420 mg[b]	150[a] et 440 mg	150 et 440 mg	150 et 440 mg
Stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion préparée de manière aseptique[c]				
Dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %	24 heures à la température ambiante			
Indications évaluées et inscrites				
Liste des médicaments – Établissements	Cancer du sein au stade précoce ou métastatique et cancer gastrique métastatique			
Prix unitaire en établissement de santé				
150 mg	[redacted] $	506,15 $	[redacted] $	[redacted] $
420 ou 440 mg	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $

s. o. : Sans objet.

a Fait l'objet d'une recommandation au ministre dans le cadre des présents travaux.

b Bien que seule l'étiquette du flacon de Kanjinti[MC] indique 420 mg, les flacons de ses concurrents contiennent également 420 mg de produit extractible après reconstitution avec 20 ml (21 mg/ml).

c Données de stabilité tirées des monographies de produit.

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).

LEDAGA[MC]

Lymphome T cutané de type mycosis fongoïde

Avis transmis au ministre en septembre 2021

Marque de commerce : Ledaga
Dénomination commune : Chlorméthine (chlorhydrate de)
Fabricant : RRDC
Forme : Gel topique
Teneur : 160 mcg/g

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 Ledaga[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du lymphome T cutané de type mycosis fongoïde (LTC-MF), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement du lymphome T cutané de type mycosis fongoïde.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 6 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, définie par l'outil modifié d'évaluation pondérée de la gravité (*modified Severity Weighted Assessment Tool*; mSWAT).

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les cinq aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie

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).

(CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques telles que la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Ledaga[MC] se présente sous forme de gel dont l'ingrédient actif est la chlorméthine, agent alkylant bifonctionnel, pouvant se fixer aux guanines et aux adénines. Son action cytotoxique empêche la transcription, la réplication et la ségrégation de l'ADN, ce qui provoque la mort cellulaire.

Ledaga[MC] s'administre par voie topique et est indiqué « pour le traitement des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïdes en stade IA et IB (LTC-MF) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement cutané ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Ledaga[MC] par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Les lymphomes cutanés primitifs (LCP) forment un groupe hétérogène et rare de lymphomes non hodgkiniens (LNH) extra-ganglionnaires qui prennent naissance dans les lymphocytes T (LTC) ou les lymphocytes B matures de la peau. Les LTC représentent 75 à 80 % de tous les LCP et environ 4 % des LNH diagnostiqués annuellement (Willemze 2005, Willemze 2019). Le taux d'incidence annuel du LTC est estimé à 11,32 cas par million au Canada et à 12,16 cas par million au Québec (Ghazawi 2017). Le mycosis fongoïde est le sous-type le plus fréquent de LTC, avec une proportion estimée à environ 37,5 % des cas recensés au Canada entre 1992 et 2010 (Ghawazi). Ce type de cancer affecte davantage les hommes que les femmes (2:1) et l'âge moyen au diagnostic se situe entre 50 et 60 ans (Desai 2015).

Le LTC-MF est une maladie chronique dont l'évolution, généralement indolente, débute habituellement par des stades exclusivement cutanés (IA et IB) qui sont caractérisés par la présence de taches, d'éruptions cutanées et de plaques. Chez 10 % des patients environ, la maladie peut toutefois progresser jusqu'à un stade avancé avec l'apparition de tumeurs et d'érythrodermie. Un envahissement ganglionnaire, viscéral ou sanguin peut alors parfois être observé (Kim 2005, Cerroni 2018, Willemze 2019). Le pronostic des patients varie notamment selon le stade de la maladie. Ainsi, les patients atteints d'un LTC-MF à un stade précoce ont une espérance de vie après traitement similaire à celle de la population générale, tandis que ceux présentant une maladie avancée (stade III-IV) ont une survie médiane inférieure à 5 ans (Geskin 2021).

Il y a peu d'options thérapeutiques pour traiter le LTC-MF et celles disponibles ne sont pas curatives. Par ailleurs, l'administration de ces traitements ne suit aucune séquence préétablie. Le choix du traitement se fait habituellement en fonction du stade de la maladie, de l'étendue de l'atteinte, de la préférence du patient, des recommandations du clinicien et de la disponibilité des traitements. Généralement, des

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).

traitements cutanés, administrés seuls ou en combinaisons, sont proposés aux patients dont la maladie est à un stade précoce. Ceux-ci se subdivisent en traitements topiques comme les corticostéroïdes, et en traitements cutanés non pharmacologiques comme la photochimiothérapie PUVA (combinaison psoralène/rayons ultraviolets A [UVA]), les photothérapies UVB (rayons ultraviolets B) ou UVB à bande étroite (NUVB) ainsi que la radiothérapie localisée. D'autres options thérapeutiques cutanées existent, notamment certaines chimiothérapies (carmustine), des rétinoïdes (bexarotène), des traitements immunomodulateurs (imiquimod) et l'irradiation corporelle totale (*total skin electron beam therapy*, TSEBT), mais elles sont, dans la plupart des cas, difficiles d'accès ou peu utilisées. Lorsque la maladie progresse rapidement ou qu'elle est à un stade avancé (IIB à IV), un traitement systémique, notamment l'interféron alpha, le méthotrexate, les rétinoïdes systémiques, la gemcitabine ou la doxorubicine, est nécessaire. Il sera généralement administré en ajout aux traitements cutanés.

Besoin de santé

Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif pour les LTC-MF, ni traitement topique remboursé pour cette condition au Québec. Un traitement cutané est toutefois nécessaire aux stades précoces de la maladie et doit être utilisé à long terme pour contrôler les symptômes, améliorer la qualité de vie des patients, induire une rémission ou retarder la progression de la maladie. À défaut d'options curatives, l'un des traitements cutanés qui a été privilégié pendant des décennies est la chlorméthine. Bien que ce traitement n'ait jamais été commercialisé au Canada, une préparation magistrale sous forme d'onguent ou de solution aqueuse était faite. Depuis quelques années, la matière première n'est toutefois plus disponible. L'usage des autres traitements cutanés tels que les corticostéroïdes, la carmustine et certains rétinoïdes est limité par une efficacité parfois modeste, un accès difficile ou une toxicité non négligeable. L'utilisation de la PUVA et des UVB ou NUVB varie grandement selon les régions ou les centres hospitaliers. Les rendez-vous fréquents associés à la photothérapie (deux à trois fois par semaine), et les trajets quotidiens peuvent aussi être des obstacles à l'accès. La radiothérapie localisée est également une option de traitement des lésions individuelles, mais elle n'est pas adaptée pour traiter des lésions étendues. De plus, la photothérapie et la radiothérapie ne peuvent être utilisées à long terme.

Ainsi, un traitement curatif pour ce cancer à un stade précoce est souhaitable. Il existe aussi un besoin de thérapies supplémentaires efficaces, sécuritaires, qui n'ont pas d'effet négatif sur la qualité de vie et dont le mode d'administration est pratique pour les patients et leurs proches aidants. L'absence d'option de traitements pouvant s'administrer à domicile s'ajoute au fardeau de la maladie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études 201 (Lessin 2013) et PROVe (Geskin 2018, Kim 2020, Kim 2021) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

<u>Étude 201</u>

Il s'agit d'un essai de non-infériorité de phase II, multicentrique, à répartition aléatoire, réalisé en simple insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du gel de chlorméthine à celles d'une préparation magistrale de chlorméthine sous forme d'onguent. Il inclut 260 adultes atteints d'un LTC-MF de stade IA (n = 140), IB (n = 115) ou IIA (n = 4), ayant déjà reçu au moins un traitement cutané. Ceux ayant reçu de la chlorméthine dans les deux dernières années, de la radiothérapie dans la dernière année ou de la carmustine, étaient exclus. Les sujets ont été répartis de façon aléatoire, après stratification selon le stade de la maladie (IA ou IB/IIA), pour recevoir le gel ou l'onguent, tous deux administrés

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).

quotidiennement par voie topique sur des lésions spécifiques ou sur la totalité de la surface cutanée pendant 12 mois. En présence d'effets indésirables significatifs, leur administration pouvait être espacée ou interrompue temporairement. Aucun traitement concomitant n'était permis.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse tumorale confirmée, selon l'échelle *Composite Assessment of Index Lesion Severity* (CAILS) modifiée par les investigateurs (mCAILS). Son évaluation a été réalisée par les investigateurs sur la population en intention de traiter. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) du rapport des taux est supérieure ou égale à 0,75. Si la non-infériorité s'avérait, les cinq principaux paramètres secondaires (taux de réponse selon le *modified Severity Weighted Assessment Tool* [mSWAT], durée de la réponse, délai de la réponse, délai de la progression et taux de réponse selon le pourcentage de la surface corporelle atteinte) étaient évalués parallèlement, en supériorité, selon un seuil de signification bilatéral de 0,01 pour chacun des paramètres. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude 201 (Lessin 2013)

Paramètres d'évaluation[a]	**Chlorméthine gel[b] (n = 130)**	**Chlorméthine onguent[b] (n = 130)**	**Rapport de taux (IC95 %) valeur p**
Taux de réponse selon le mCAILS[c,d]	58,5 %	47,7 %	1,23 (0,97 à 1,55)[e]
Taux de réponse selon le mSWAT[c,f]	46,9 %	46,2 %	1,02 (0,78 à 1,32) p = 0,901[g]
Durée médiane de la réponse selon le mCAILS	nd	nd	[redacted][g]
Délai médian de la réponse selon le mCAILS	26 semaines	42 semaines	p < 0,012[g]
Délai médian de la progression selon le mCAILS	nd	nd	p = 0,283[g]
Taux de réponse en fonction du pourcentage de surface corporelle atteinte selon le mCAILS	44,6 %	43,1 %	1,036 (0,786 à 1,366) [redacted][g]

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; mCAILS : *Modified Composite Assessment of Index Lesion Severity*; mSWAT : *Modified Severity Weighted Assessment Tool*.

a Évalué sur la population en intention de traiter par les investigateurs.
b À la teneur de 0,02 % qui équivaut à une teneur de 160 mcg/g de chlorhydrate de chlorméthine.
c Pourcentage de patients présentant une réponse (complète ou partielle), selon l'échelle de référence.
d La réponse est définie par une amélioration d'au moins 50 % au score de l'échelle *Composite Assessment of Index Lesion Severity* modifié par les investigateurs (mCAILS) par rapport à la valeur initiale, confirmée lors d'une visite ultérieure au moins 4 semaines plus tard.
e La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure ou égale à 0,75.
f La réponse est définie par une réduction supérieure ou égale à 50 % du score de l'outil d'évaluation modified *Severity Weighted Assessment Tool* (mSWAT), par rapport à la valeur initiale, confirmée lors de la visite ultérieure au moins 4 semaines plus tard.
g Le résultat n'est pas statistiquement significatif, selon le seuil de signification bilatérale établi à 0,01 selon la méthode de Bonferroni.

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

- Cette étude est de faible qualité méthodologique et comprend de nombreuses limites qui restreignent l'interprétation des 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).

- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets. Bien que l'insu aurait été difficile à préserver étant donné les différentes formulations du traitement (gel et onguent), un risque de biais de performance pour les paramètres dont l'évaluation est subjective ne peut être exclu.
- Les déviations majeures du protocole sont présentes chez un nombre jugé important de sujets (14 %). Celles-ci favorisent le gel au détriment de l'onguent.
- Bien que la répartition aléatoire ait été stratifiée pour un élément pertinent, soit le stade de la maladie, celle-ci est compromise chez environ 7 % des sujets. De fait, l'un des sites, ayant recruté 18 patients, n'a pas utilisé la séquence de répartition aléatoire prévue à cet égard. Les patients ayant une maladie de stade IA ou de stade IB/IIA ont respectivement reçu le gel et l'onguent. Cet écart explique, en partie, le déséquilibre remarqué entre les groupes pour les stades IA (59 % contre 50 %) et IB (40 % contre 49 %), malgré la stratification pour cet élément. Un biais de sélection favorisant le gel ne peut être écarté.
- Plus de 30 % des patients ont abandonné l'étude dans chacun des groupes. Ce pourcentage est jugé élevé considérant la nature de ce traitement et la durée de l'étude. Un risque de biais d'attrition est présent.
- Les outils préétablis dans le protocole pour évaluer la réponse (CAILS et SWAT) sont pertinents et validés. Ils ont toutefois été modifiés au cours de l'étude. À cet égard, l'usage de la version modifiée du questionnaire SWAT est jugé approprié par l'INESSS étant donné qu'elle est apparue après le début du recrutement, qu'elle est validée et recommandée par un consensus international de sociétés savantes (Olsen 2011). Celui d'une version modifiée du questionnaire CAILS n'est, quant à lui, pas jugé congruent, puisque les modifications apportées n'ont pas été validées et que leur effet sur les résultats est incertain; celles-ci font que l'élévation des plaques est mesurée en attribuant un score de 0 à 3 plutôt que de 0 à 8, comme défini dans le consensus. Bien que l'usage de cette version n'ait pas d'impact sur la validité intra-étude, la comparaison avec d'autres traitements en sera affectée.
- Le taux de réponse tumorale est un paramètre d'évaluation jugé acceptable pour une étude de phase II. De plus, il a été mesuré à l'aide d'une échelle recommandée par le consensus international. Toutefois, l'analyse de ce paramètre a été réalisée sur la population en intention de traiter, ce qui favorise l'hypothèse testée en réduisant la probabilité de mettre en évidence une différence entre les deux traitements et augmente les chances de conclure à tort à la non-infériorité. L'analyse *per protocole*, plus conservatrice dans un devis de non-infériorité, devrait être utilisé pour l'analyse principale. Cette analyse n'est toutefois pas disponible, ce qui restreint la portée des résultats.
- La marge de non-infériorité choisie est jugée trop large. En effet, une perte d'efficacité allant jusqu'à 25 %, par rapport à l'onguent, est considérée comme cliniquement importante par les experts consultés.
- Selon le plan statistique prédéfini, les cinq paramètres secondaires clés devaient être évalués parallèlement en supériorité, ce qui n'a pas été respecté. En effet, le taux de réponse selon le mSWAT a été défini *a posteriori* comme étant le paramètre d'évaluation secondaire principal. De plus, il a été évalué en non-infériorité sans qu'aucune marge de non-infériorité ait été préétablie pour ce paramètre. Ces constats limitent l'interprétation des résultats pour les paramètres d'évaluation secondaires.
- Certains paramètres d'évaluation secondaire clés, tels que définis dans le plan statistique, ne sont pas rapportés dans la publication. Un biais de déclaration est donc présent.

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

- Le comparateur utilisé dans l'étude 201 est l'onguent de chlorméthine. Étant donné que la poudre nécessaire à sa préparation n'est plus disponible au Canada et que sa valeur thérapeutique n'a jamais été appréciée par l'INESSS, une évaluation de son efficacité a été réalisée. L'ensemble des études recensées ont un devis de très faible qualité méthodologique (Chinn 1999, Hoppe 1987, Kim 1999, Kim 2003, Price 1982, Price 1983). Il s'agit d'études de cohortes rétrospectives très hétérogènes, notamment en ce qui concerne les concentrations de chlorméthine utilisées, la fréquence d'administration du médicament et les caractéristiques initiales des patients. Bien que, globalement, leurs résultats semblent indiquer des taux de réponse tumorale et de réponse complète élevés, l'INESSS estime qu'il ne peut tirer de conclusion quant à l'ampleur de l'effet à partir de ceux-ci. *A fortiori,* ce traitement n'a jamais fait l'objet d'un essai comparatif contre un placebo. Néanmoins, étant donné que l'onguent est utilisé depuis des décennies, qu'il s'agit d'un traitement standard (Olsen 2011) et qu'il semble, selon l'expérience des cliniciens, efficace pour contrôler les lésions associées à la maladie, l'INESSS juge que son usage à titre de comparateur est adéquat.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, majoritairement des hommes (59,2 %) et des Caucasiens (74,2 %), étaient d'un âge médian de 58 ans et étaient atteints d'un LTC-MF de stade IA (54,2 %) ou IB (44,2 %). Les sujets avaient reçu un nombre médian de deux traitements antérieurs (1 à 12), dont les plus communs étaient les corticostéroïdes topiques (87 %) et la photothérapie (40 %).
- Selon les cliniciens consultés, la population étudiée correspond à celle qui serait traitée par le gel au Québec.

Les résultats de l'étude 201 indiquent que le gel est non inférieur à l'onguent, selon le mCAILS, pour induire une réponse tumorale en deuxième intention ou plus de traitement cutané chez les patients atteints d'un LTC-MF de stades IA à IIA. Malgré les importantes et nombreuses limites qui entachent la validité interne de cette étude, l'INESSS est d'avis que la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 0,97 est rassurante et permet d'adhérer à la non-infériorité du gel sur ce paramètre. Les résultats de l'analyse de sensibilité sur la population d'efficacité évaluable (76,7 % contre 58,9 %; rapport de taux de 1,30 [IC95 % 1,07 à 1,61]) ainsi que ceux de la plupart des analyses de sous-groupes sont cohérents et appuient le paramètre principal. En raison des modifications apportées *a posteriori* sur le plan statistique, l'INESSS juge que les résultats issus des paramètres d'évaluation secondaires sont trop incertains pour en tirer des conclusions.

Des effets indésirables liés au traitement sont survenus chez 61,7 % des patients traités par le gel comparativement à 50,4 % de ceux ayant reçu l'onguent. Les principaux effets indésirables cutanés, par rapport à l'onguent, sont l'irritation de la peau (25,0 % contre 14,2 %), le prurit (19,5 % contre 15,7 %), l'érythème (17,2 % contre 14,2 %) et la dermatite de contact (14,8 % contre 15,0 %). La fréquence des abandons en raison des effets indésirables cutanés est légèrement supérieure dans le groupe ayant reçu le gel (20,3 % contre 17,3 %) et le pourcentage de patients chez lesquels une réduction de la fréquence d'application (22,7 % contre 11,8 %) ou un arrêt temporaire du traitement (34,4 % contre 19,7 %) a été requis est également plus élevé dans ce groupe. Ainsi, bien que la toxicité du gel soit acceptable et qu'elle semble limitée au niveau cutané, elle apparaît défavorable par rapport à l'onguent. Aucune donnée de qualité de vie n'a été rapportée dans cette 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).

Étude PROVe

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective de phase IV, multicentrique et non comparative qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du gel de chlorméthine en contexte de vie réelle aux États-Unis. Elle inclut 298 adultes atteints d'un LTC-MF traité ou non à l'aide du gel de chlorméthine, sans égard au stade de la maladie ou aux traitements précédents ou concomitants. En outre, aucun critère d'exclusion n'a été appliqué. Pour les patients naïfs au traitement, le gel de chlorméthine était introduit au moment de l'inclusion dans l'étude. Les patients expérimentés au gel poursuivaient quant à eux leur traitement de façon usuelle. Notons que 41 % des participants utilisaient le gel depuis moins de trois mois. La fréquence d'application du gel était laissée à la discrétion de l'investigateur. Les sujets ont été suivis sur un maximum de 24 mois. Ils ont été évalués au sein de quatre sous-groupes définis *a posteriori* selon les traitements cutanés reçus en ajout au gel de chlorméthine. Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse à 12 mois selon le pourcentage de la surface corporelle atteinte (SCA) chez les patients avec une maladie de stade IA ou IB ayant reçu le gel de chlorméthine et des corticostéroïdes en association avec au moins un autre traitement cutané.

Les résultats à 12 mois indiquent que l'association de chlorméthine en gel, de corticostéroïdes et d'au moins un autre traitement cutané permet d'induire une réponse selon le pourcentage de la SCA chez 44 % des patients évaluables avec un LTC-MF de stade IA/IB. Quant à l'innocuité, des effets indésirables de tous grades liés au traitement sont survenus chez 27,9 % des patients, mais aucun d'entre eux n'était sérieux. Les principaux effets indésirables cutanés sont la dermatite (12,8 %), le prurit (9,7 %), l'irritation de la peau (7,4 %) et l'érythème (5,0 %). Un arrêt temporaire de traitement a été requis chez 29,2 % des patients. Enfin, la qualité de vie a été évaluée à l'aide de l'outil validé Skindex-29. Les résultats obtenus à 24 mois indiquent une légère détérioration de la qualité de vie sur les sous-échelles du fonctionnement et des symptômes et une détérioration légère à modérée sur la sous-échelle des émotions. Les patients qui obtiennent une réponse au traitement ont toutefois des scores moyens pondérés indiquant une meilleure qualité de vie que les non-répondants, et ce, pour les trois sous-échelles.

Bien qu'elle reflète mieux la pratique clinique que l'étude 201, l'étude PROVe est de faible niveau de preuve et comporte des limites méthodologiques importantes. Notons entre autres que la réponse n'a pas été évaluée dans l'ensemble de la cohorte de façon systématique à l'aide d'une échelle ou d'un score, ce qui rend très incertains les résultats découlant de ces paramètres. De plus, l'usage simultané de plusieurs traitements cutanés ne permet pas de statuer quant à l'effet du gel de chlorméthine seul. Le choix du paramètre principal est également problématique puisque, contrairement aux outils validés CAILS et mSWAT, il ne tient pas compte de la sévérité des lésions. Par ailleurs, la proportion inférieure d'effets indésirables par rapport à l'étude pivot s'explique par une fréquence d'administration plus flexible du gel de chlorméthine, de la possibilité d'utiliser des corticostéroïdes topiques et de l'inclusion de patients expérimentés au traitement. À cet égard, deux types de patients composent cette cohorte, soit ceux qui étaient naïfs et ceux qui étaient expérimentés au gel de chlorméthine au début de l'étude. Ces patients diffèrent, car ceux qui utilisaient le gel depuis plus de trois mois au début de l'étude (59 %) sont des patients qui le tolèrent et qui ont vu leurs symptômes se stabiliser ou s'améliorer. Étant donné que certains effets indésirables sont plus présents en début de traitement, la proportion de nouveaux patients aura un effet sur la fréquence des effets indésirables observés. Même s'il s'avère difficile de tirer des conclusions de cette étude, l'INESSS estime que ces résultats appuient ceux de l'étude 201, puisqu'ils se dirigent globalement dans la même direction.

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
Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de Lymphome Canada.

Lymphome Canada a réalisé un sondage en collaboration avec *Cutaneaous Lymphoma Foundation* (CLF) et l'Alliance canadienne des patients en dermatologie (ACDP). Parmi les 233 sujets ayant répondu au sondage, 210 avaient un diagnostic de LTC-MF et 56 ont utilisé le gel de chlorméthine. Parmi les sujets canadiens (n = 25), un seul avait l'expérience de ce médicament.

Les répondants rapportent que le diagnostic de LTC-MF peut être long à obtenir, notamment en raison des différentes présentations de la maladie. Ils mentionnent que les lésions visibles, la rougeur, les démangeaisons, la douleur, la sensation de brûlure sont les symptômes qui affectent le plus leur qualité de vie. La LTC-MF a aussi un impact au niveau du bien-être mental et émotionnel, particulièrement en raison du stress dû au diagnostic, de l'anxiété et des inquiétudes, des préoccupations liées à l'image corporelle et à la modification de l'apparence physique ainsi que la présence de troubles du sommeil. Les patients mentionnent que les principaux éléments qui affectent leur qualité de vie sont la fréquence des visites à la clinique et la fatigue causée par les traitements. Les déplacements associés au traitement ont aussi un impact négatif sur la qualité de vie. Cette maladie affecte aussi les proches des patients qui en sont atteints.

Parmi les patients ayant eu accès au gel de chlorméthine, 56 % l'ont utilisé en combinaison avec un autre traitement (photothérapie, thérapie systémique, radiothérapie). De ceux-ci, 13 % ont terminé leur traitement, 30 % le reçoivent toujours, 20 % ont dû l'arrêter en raison d'effets indésirables et 20 % l'ont cessé pour inefficacité. Les principaux effets indésirables étaient la démangeaison, l'hyperpigmentation, des ampoules au niveau de la peau et des éruptions. En ce qui a trait à la santé et au bien-être général, 32 % des patients ont indiqué une certaine amélioration, 19 %, une très grande amélioration et 39 % n'ont pas noté de changement. Le coût du traitement et la nécessité de réfrigérer le produit ont un impact significatif pour certains patients.

Bien que la majorité des patients déclarent avoir accès à un nombre suffisant de traitements, ceux-ci voudraient des traitements qui prolongent la vie et la période de rémission, qui ont peu d'effets indésirables et qui permettent de maintenir une bonne qualité de vie.

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

La LTC-MF est une maladie chronique et incurable qui a un impact significatif sur la qualité de vie des patients de même qu'un effet psychosocial non négligeable. Le but du traitement est de contrôler la maladie et les symptômes afin d'améliorer la qualité de vie, et non de la guérir ou d'obtenir une rémission complète. La combinaison de traitements est fréquente pour tenter de contrôler les symptômes. Lors d'une récidive de la maladie, les traitements antérieurs ayant induit une réponse peuvent être réintroduits. Ainsi, les patients peuvent recevoir le même traitement à plusieurs reprises au cours de leur 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).

La chlorméthine est un traitement clé pour les patients ayant une maladie cutanée. Certains cliniciens le considèrent comme un traitement de deuxième intention, après l'échec des corticostéroïdes ou de la photothérapie, chez les patients dont la maladie n'est pas assez sévère ou ne progresse pas assez rapidement pour nécessiter un traitement systémique, alors que d'autres la considèrent comme un traitement de première intention. L'accès à l'onguent de chlorméthine n'est plus possible au Canada, puisque la matière première nécessaire à la préparation magistrale n'est plus disponible. La chlorméthine peut être administrée à domicile, ce qui l'avantage par rapport à d'autres traitements cutanés. Contrairement à l'onguent, le gel permet une application plus simple dans certaines régions, notamment le cuir chevelu. Par contre, la concentration de chlorméthine pouvait être réduite dans l'onguent, ce qui n'est pas possible avec le gel, formulation commerciale à teneur fixe. Selon plusieurs cliniciens, il serait possible d'évaluer l'efficacité et la qualité de vie en pratique clinique en se basant sur l'une des échelles suivantes : le mSWAT, le *visual activity score (VAS)*, le *Dermatology life quality index* (DLQI) ou le Skindex-29. La réponse s'observe de 3 à 6 mois après le début du traitement et la réponse maximale est obtenue après 9 à 12 mois. Si une réponse est observée, le traitement devrait être continué pendant quelques mois, puis le patient pourra réduire la fréquence d'application ou passer à une autre thérapie selon la situation clinique. Les cliniciens déplorent fortement le coût élevé du gel comparativement à celui de la préparation magistrale sous forme d'onguent, lorsque celle-ci était accessible.

Parmi les autres traitements cutanés, l'utilisation à long terme des corticostéroïdes de forte puissance est limitée en raison des effets indésirables, notamment l'atrophie cutanée. En plus d'être une préparation magistrale, la carmustine ne peut être utilisée sur plus de 15 % de la surface corporelle en raison de son absorption et du risque de myléosuppression associée. Les rétinoïdes topiques sont difficilement accessibles au Canada et la photothérapie (UBV, NUVB, PUVA) peut également l'être dans certaines régions, notamment celles éloignées des grands centres. Quant à elle, la radiothérapie peut être utilisée seulement sur de petites surfaces cutanées. En raison de leur potentiel cancérigène, un nombre maximal de séances ou de traitements a été défini pour la photothérapie et la radiothérapie, ce qui limite leur utilisation à long terme. Tous ces enjeux inhérents à l'approvisionnement ou à l'innocuité poussent les cliniciens à faire usage des traitements systémiques plus rapidement, ce qui aboutit à une prise en charge sous-optimale des patients. Il est à noter que même à des stades avancés ou en présence d'un traitement systémique, les traitements cutanés demeurent nécessaires pour plusieurs patients afin de contrôler les symptômes cutanés.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du gel de chlorméthine est démontrée pour le traitement du lymphome T cutané de type mycosis fongoïde (LTC-MF).

Motifs de la position majoritaire

- Bien que les principales données examinées proviennent d'une étude de faible qualité méthodologique, les résultats permettent de conclure à la non-infériorité du gel de chlorméthine, par rapport à l'onguent de chlorméthine, pour induire une réponse tumorale chez les patients atteints d'un LTC-MF de stade IA, IB ou IIA ayant reçu au moins un traitement cutané antérieur.
- Malgré l'absence de données de bonne qualité, la chlorméthine sous forme d'onguent (ou de solution aqueuse) a été utilisée pendant plusieurs décennies pour traiter le LTC-MF.

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'expérience clinique historique de ce traitement porte à croire qu'il a une place dans l'arsenal thérapeutique. Les effets indésirables qu'il provoque sont connus et peuvent être pris en charge, notamment par une diminution de la fréquence d'application ou de la concentration du médicament.

- Bien que l'innocuité du gel de chlorméthine semble défavorable par rapport à l'onguent de chlorméthine, celle-ci est acceptable comparativement aux autres traitements cutanés. De plus, dans un contexte de vie réelle, il est attendu qu'une fréquence d'administration plus flexible et une utilisation en concomitance avec d'autres traitements amélioreraient l'innocuité du gel de chlorméthine.
- Étant donné que l'onguent de chlorméthine n'est plus disponible et qu'il y a peu d'options thérapeutiques accessibles, efficaces, sécuritaires ou qui s'administrent à domicile, le gel de chlorméthine pourrait répondre à un grand besoin de santé.

Motifs de la position minoritaire

- L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du gel de chlorméthine repose sur des données de faible qualité méthodologique.
- Bien que les résultats semblent indiquer que le gel de chlorméthine soit non inférieur à l'onguent de chlorméthine pour induire une réponse tumorale, ils sont très incertains en raison des importantes limites méthodologiques et du fait qu'il est difficile d'apprécier l'ampleur du bénéfice associé à l'onguent de chlorméthine, puisqu'elle repose sur des études de cohortes de faible qualité méthodologique, réalisées il y a plus de 20 ans. Cela engendre des incertitudes importantes quant à l'efficacité relative du gel, comparé à l'onguent.
- L'innocuité du gel de chlorméthine ne lui confère pas d'avantage par rapport aux autres traitements cutanés disponibles, puisque l'ampleur des effets indésirables lui étant attribuée s'apparente à celle des autres traitements cutanés.
- L'utilisation du gel de chlorméthine dans l'étude 201 ne représente pas l'usage qui serait fait du produit dans la pratique clinique.
- Il existe un grand besoin de santé, mais les données examinées ne permettent pas de dire que le gel de chlorméthine comblerait ce besoin.

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

Le prix de vente garanti d'un tube de 60 g de gel de chlorméthine est de 2 710,38 $. À raison d'une application quotidienne d'une mince couche de gel sur la surface atteinte, son coût d'acquisition mensuel varie de 2 710 à 13 552 $. Il varie selon la surface corporelle à traiter, ce qui correspond à une utilisation de 1 à 5 tubes (60 à 300 g) par mois. Bien qu'aucune perte en médicament ne soit présumée, ce médicament doit aussitôt être réfrigéré après chaque utilisation pour préserver sa stabilité.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du gel de chlorméthine comparativement à la photothérapie (incluant la PUVA et les UVB) pour le traitement des patients adultes atteints d'un LTC-MF précoce (stades IA, IB et IIA) ou avancé (stades IIB à IV). Notamment, cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov à quatre états de santé, dont trois correspondant aux différents stades de la maladie (stade IA, stade IB-IIA et stade IIB ou plus); chacun d'eux comporte des sous-états (l'intensité de l'atteinte de la maladie, la réponse au traitement et la surveillance active, ainsi que les traitements subséquents). À ces états s'ajoute l'état de décès;

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).

- s'appuie principalement sur une comparaison indirecte naïve de résultats cliniques tirés de plusieurs études. Selon le fabricant, une méta-analyse en réseau ou une comparaison indirecte non ancrée permettant de dériver des estimés valables entre ces traitements n'étaient pas possibles, en raison de la pauvreté de la documentation scientifique disponible portant sur l'efficacité et l'innocuité de la photothérapie.
  - Pour le gel de chlorméthine, les données de l'étude 201 sont retenues afin, entre autres, de déterminer la réponse au traitement et son ampleur, le délai de réponse ainsi que la fréquence des effets indésirables;
  - Pour la photothérapie, les données d'une méta-analyse (Phan 2019) portant sur le LTC-MF précoce sont retenues. Alternativement, elles peuvent être tirées du registre PROCLIPI ou d'écrits scientifiques. Des hypothèses sont émises et d'autres études sont retenues pour étayer les probabilités de transitions, notamment celles relatives à la progression de la maladie. La fréquence des effets indésirables est dérivée de la documentation scientifique (Whittaker 2012);
  - Pour ces deux traitements, les probabilités de transition entre les différents états de santé sont présumées similaires pour l'ensemble des stades de la maladie;
- retient des valeurs d'utilité dérivées de questionnaires EQ-5D à cinq niveaux soumis à sept cliniciens anglais traitant la LTC-MF, suivant la description des différents états de santé par une série de vignettes (Scarisbrick 2020). Les désutilités, notamment associées à la dermatite, aux rougeurs et aux irritations, sont tirées de Nafees (2008).

Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de ce modèle pharmacoéconomique semble suffisante, il juge hasardeux de dériver l'efficacité comparative entre ces traitements à partir d'un tel construit, lequel repose sur une comparaison naïve de plusieurs sources cliniques faiblement étayées. L'INESSS constate également qu'en pratique clinique, le gel de chlorméthine serait bien souvent appliqué concomitamment à différents traitements cutanés, ce qui positionne son usage différemment de ce qui est modélisé. Enfin, il émet des réserves quant à la robustesse des valeurs d'utilité retenues pour chacun des états de santé, ces dernières reposant sur un abrégé présenté à ISPOR Europe 2020. Dans ce contexte, l'évaluation adéquate de son efficience est impossible.

Malgré ce constat, l'INESSS s'attend à ce que le coût de traitement mensuel du gel de chlorméthine gravite aux environs de 3 898 $ par patient. Ce coût se base sur la dose moyenne appliquée (2,8 g par jour) au sein de l'étude 201. Une incertitude demeure quant au calcul du coût d'un traitement en contexte de vie réelle. En effet, il va dépendre du stade de la maladie, mais aussi de la quantité de médicament appliqué et de l'individualisation de la fréquence d'administration, selon la surface des lésions traitées ainsi que la réponse au traitement. La durée totale de traitement serait également variable, celle-ci pouvant s'échelonner de quelques mois à plusieurs années (PROVe).

À titre informatif, le coût d'une séance de photothérapie est de 322 $. À raison de trois séances par semaine, le coût de traitement mensuel pour un patient s'élève à environ 3 864 $. Notons que le nombre de séances de photothérapie total requis peut également varier d'un patient à l'autre. Ce coût peut s'ajouter ou être réduit par l'usage du gel de chlorméthine, selon la stratégie thérapeutique retenue pour le patient.

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).

Notons qu'une préparation magistrale de chlorméthine sous forme d'onguent était remboursée par la RAMQ jusqu'à tout récemment, malgré la disponibilité limitée de l'agent actif. Selon les données de facturation de la RAMQ de 1998 à 2019, le coût par ordonnance standardisé à 30 jours s'élevait à environ 175 $, variant de 150 à 200 $ selon l'année. Ce coût représente environ 3 à 5 % de celui du gel de chlorméthine.

En somme, l'INESSS ne peut statuer sur l'efficience du gel de chlorméthine, puisqu'il n'est pas en mesure de déterminer si son coût de traitement, notamment plus élevé que celui d'une préparation magistrale de chlorméthine, est justifié par d'éventuels bénéfices de santé incrémentaux pour l'ensemble des stades de la maladie.

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)

Depuis quelques années, l'INESSS observe un nombre grandissant de demandes d'évaluation de produits homologués visant à remplacer des préparations magistrales qui sont ancrées dans la pratique québécoise ou qui l'ont été pendant plusieurs années. Bien qu'il soit conscient que la matière première nécessaire aux préparations magistrales de chlorméthine n'est plus disponible au Canada, il s'interroge sur les causes de sa disparition, d'autant plus du fait de sa disponibilité pour usage vétérinaire. L'INESSS s'inquiète de la pérennité du système public de santé québécois advenant l'inscription de formulations homologuées dont le prix est largement supérieur à celui de la préparation magistrale.

Contrairement à la photothérapie ou à la radiothérapie, le gel de chlorméthine s'applique à domicile. Ainsi, les patients n'ont pas à se rendre au centre de traitement jusqu'à trois fois par semaine, ce qui réduit les pertes de productivité et l'utilisation de ressources en santé. De plus, l'accès à la photothérapie peut être difficile pour les patients vivant loin des grands centres ou n'ayant pas de voiture. Son administration demande aussi des investissements dans les infrastructures ainsi que la formation du personnel. Toutefois, les séances de photothérapie s'échelonnent seulement sur une certaine période. Les patients ont par la suite une période sans traitement et, donc, sans les contraintes inhérentes à celui-ci.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du gel de chlorméthine pour le traitement du LTC-MF. 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		
Prévalence du LTC-MF	0,0068 %	0,0068 %
Proportion de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments	[redacted] %	60,3 %
Stratification par stade Stade IA Stade IB/IIA Stade IIB à IV	 [redacted] % [redacted] % [redacted] %	 52 % 33 % 15 %
Taux de référencement au traitement	[redacted] %	77 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans) Stade IA Stade IB/IIA Stade IIB à IV	[redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]	272, 274 et 276 141, 142 et 143 90, 90 et 91 41, 41 et 41
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du gel de chlorméthine (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	4,7, 14 et 32,6 %
Provenance de ses parts de marché	Photothérapie (PUVA, UVB)	s. o.
Intégration progressive des patients dans l'analyse	Non	Oui
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Dose quotidienne de gel de chlorméthine	[redacted] g	2,8 g
Arrêt de traitement	[redacted]	Considérés
Coût moyen de traitement par patient	[redacted] $	77 466 $

LTC-MF : Lymphome T cutané de type mycosis fongoïde; PUVA : Psoralène plus ultraviolet A; s. o. : Sans objet; UVB : Ultraviolet B.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate et les sources de données épidémiologiques sont jugées pertinentes. Il a toutefois apporté des modifications à un ensemble de valeurs et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments : Le fabricant l'a estimée à partir des données de l'étude 201, alors que l'INESSS l'a estimée à partir des données tirées de l'outil de recherche de l'information statistique (ORIS) de la RAMQ. Cette modification a pour effet d'augmenter la population admissible.
- Intégration progressive des patients dans l'analyse : Dans l'analyse du fabricant, l'ensemble des patients amorcent leur traitement en début d'année. Or, pour tenir compte de l'incidence des nouveaux cas qui surviendraient tout au long de l'année, l'INESSS a tenu compte d'une intégration graduelle de ceux-ci. Cette modification réduit l'impact budgétaire.
- Dose quotidienne de gel de chlorméthine : Le fabricant a retenu pour son analyse la dose médiane de gel observée au sein de l'étude 201. Afin de mieux représenter la diversité des profils de patients qui seront traités par le gel de chlorméthine, l'INESSS retient plutôt la dose moyenne de cette même étude. Il convient toutefois de noter qu'une incertitude demeure quant à la quantité de gel utilisée par les patients en contexte de vie réelle. En effet, elle est dépendante du patient et fluctue 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).

fonction de la surface des lésions traitées. De plus, la fréquence d'application peut varier selon la tolérance du patient, ses besoins et également s'il utilise ce produit concomitamment à d'autres traitements cutanés. Devant cette incertitude, l'INESSS a fait varier ce paramètre en analyse de sensibilité. Cette modification augmente l'impact budgétaire.

- Arrêt de traitement : Le fabricant estime qu'un patient commençant un traitement sera traité tout au long de l'année, sur tout l'horizon temporel de l'analyse. L'INESSS estime que cette approche conservatrice surestime la durée de traitement, et ce, malgré la présence d'une importante incertitude quant à celle-ci en contexte de vie réelle. Il a réalisé une projection de la proportion de patients toujours en traitement en fonction de la durée tirée des données des études 201 et PROVe, ce qui lui permet d'être un peu plus représentatif de l'utilisation attendue. À titre informatif, à la suite de 20 mois de traitement, 49 % des patients reçoivent toujours le gel de chlorméthine. Cette modification réduit l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription de Ledaga[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du lymphome T cutané de type mycosis fongoïde (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	263 580 $	877 915 $	2 009 368 $	3 150 863 $
Nombre de personnes	13	35	76	89[b]
IMPACT NET				
RAMQ[c]	267 628 $	891 399 $	2 040 230 $	3 199 257 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			371 312 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			12 860 948 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
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 d'une réduction relative des prises de parts de marché de 50 % du gel de chlorméthine (2,4, 7,0 et 16,3 %), d'une réduction du taux de prévalence à 0,0048 %, d'une réduction du taux de référencement au traitement à 55 %, en plus d'une réduction de la dose quotidienne de gel de chlorméthine utilisée à 1,3 g.
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative des prises de parts de marché de 50 % du gel de chlorméthine (7,1, 21,0 et 48,9 %), d'une hausse du taux de référencement et de traitement à 95 %, en plus d'une augmentation de la dose quotidienne de gel de chlorméthine utilisée à 5,9 g.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 3,2 M$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du gel de chlorméthine. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 89 patients seraient traités. Une incertitude demeure quant au nombre de patients à traiter ainsi qu'à l'usage du gel de chlorméthine en contexte de vie réelle. Des analyses de sensibilité ont été effectuées et, selon les hypothèses retenues, l'impact budgétaire pourrait fluctuer de manière considérable, soit d'environ 371 000 à 12,9 M$ sur trois ans. Cette variation s'explique notamment par la difficulté d'estimer avec justesse le nombre de patients traités, qui varie de 22 à 166 selon l'analyse, ainsi que le coût moyen de traitement par patient, qui, lui, varie de 37 112 à 167 003 $.

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 majoritairement d'avis d'inscrire Ledaga[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du lymphome T cutané de type mycosis fongoïde (LTC-MF).

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

Motifs de la position majoritaire

- Le gel de chlorméthine est non inférieur à l'onguent de chlorméthine pour induire une réponse tumorale chez les patients atteints d'un LTC-MF. Bien que l'ampleur du bénéfice associée à l'onguent soit incertaine, les cliniciens ont une expérience clinique de plusieurs décennies avec ce traitement.
- L'innocuité du gel de chlorméthine est acceptable.
- L'accessibilité au gel de chlorméthine serait similaire dans toutes les régions du Québec, contrairement à d'autres traitements cutanés nécessitant des infrastructures particulières.
- Le gel de chlorméthine comble le besoin de santé non comblé depuis l'indisponibilité de la matière première nécessaire à la préparation de la magistrale de l'onguent de chlorméthine, jusqu'à tout récemment disponible.
- Le coût d'acquisition mensuel de traitement par patient avec le gel de chlorméthine est d'environ 3 900 $. Celui-ci est jugé élevé, notamment comparativement au coût moyen de la préparation magistrale de l'onguent de chlorméthine précédemment remboursé (175 $). Par ailleurs, le rapport entre son coût et son efficacité n'a pu être évalué, principalement en raison du manque de données d'efficacité et d'innocuité comparatives.
- Des coûts additionnels de 3,2 M$ pourraient être engendrés sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du gel de chlorméthine, et ce, pour le traitement de 89 patients. Cette estimation demeure incertaine et pourrait varier de 370 000 à 12,9 M$ selon le nombre de patients traités et le coût moyen de traitement par patient.

Motifs de la position minoritaire

- L'ampleur du bénéfice associé au gel de chlorméthine est très incertaine et elle ne peut être appréciée adéquatement en l'absence d'études de meilleure qualité méthodologique. De plus, l'utilisation prévue en clinique diffère grandement de celle évaluée dans l'étude pivot.
- D'autres traitements cutanés, ayant une innocuité d'ampleur similaire, sont disponibles.
- Le rapport entre le coût et l'efficacité du gel de chlorméthine ne peut être évalué. Par ailleurs, son coût plus de 20 fois plus élevé que celui de la préparation magistrale d'onguent de chlorméthine ne peut être justifié.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du gel de chlorméthine 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.

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).

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque baisse de 1 % du prix du gel de chlorméthine diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 31 509 $.
- Lors de l'évaluation du gel de chlorméthine par le National Institute for Health and Clinical Excellence, le prix soumis par le fabricant, sans entente commerciale, était de 1 000 livres sterling par tube de 60 g, soit environ 1 700 $ canadiens (NICE 2020).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Chinn DM, Chow S, Kim YH, et coll.** Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43(5):951-8.
- **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.
- **Geskin L, Guitart J,Sharma G et coll.** Use of mechlorethamine gel in patients diagnosed with mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma (MF-CTCL): Real-world experience from the Prospective Observational Study (PROVe). J Am Acad Dermatol 2018;79(3): Supp1-AB307.
- **Geskin LJ, Bagot M, Hodak E, et coll.** Chlormethine gel for the treatment of skin lesions in all stages of mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma: a narrative review and international experience. Dermatol Ther (Heidelb) 2021 May 21.
- **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.
- **Hoppe RT, Abel EA, Deneau DG, et coll.** Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. J Clin Oncol 1987;5(11):1796-803.
- **Kim EJ, Geskin L, Guitart J, et coll.** Real-world experience with mechlorethamine gel in patients with mycosis fungoides-cutaneous lymphoma: preliminary findings from a prospective observational study. J Am Acad Dermatol 2020;83(3):928-30.
- **Kim EJ, Guitart J, Querfeld C, et coll.** The PROVe Study: US real-world experience with chlormethine/ mechlorethamine gel in combination with other therapies for patients with mycosis fungoides cutaneous T-Cell lymphoma. Am J Clin Dermatol 2021;22(3):407-14.
- **Kim EJ, Hess S, Richardson SK et coll.** Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. J Clin Invest 2005;115:798-812.
- **Kim YH, Chow S, Varghese A, et coll.** Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. Arch Dermatol 1999;135(1):26-32.
- **Kim YH, Martinez G, Varghese A, et coll**. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. Arch Dermatol 2003;139(2):165-73.
- **Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et coll.** Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. JAMA Dermatol 2013;149(1):25-32.
- **Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et coll.** Health state utilities for non-small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes 2008;6:84.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Chlormethine gel for treating mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma. NICE; 2020. Disponible à : https://www.nice.org.uk/consultations/1192/1/information-about-chlormethine-gel
- **Olsen 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):2598-607.

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).

- **Phan K, Ramachandran V, Fassihi H, et coll.** Comparison of narrowband UV-B with psoralen-UV-A phototherapy for patients with early-stage mycosis fungoides: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol 2019;155(3):335-41.
- **Price NM, Deneau DG, Hoppe RT.** The treatment of mycosis fungoides with ointment-based mechlorethamine. Arch Dermatol 1982;118(4):234-7.
- **Price NM, Hoppe RT, Deneau DG.** Ointment-based mechlorethamine treatment for mycosis fungoides. Cancer 1983;52(12):2214-9.
- **Scarisbrick J, Schmidt F, Turini MM, et coll.** Health-related quality of life associated with mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma patients: determination of utility values from a UK based clinician questionnaire. Value in Health 2020;23(Supplement 2):S715.
- **Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, et coll.** Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). Br J Dermatol 2012;167(3):678-87.
- **Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et coll**. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood 2019;133(16):1703-14.
- **Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et coll.** WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005;105(10):3768-85.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).

REBLOZYL[MC]

Syndrome myélodysplasique – anémie dépendante des transfusions de globules rouges

Avis transmis au ministre en septembre 2021

Marque de commerce : Reblozyl
Dénomination commune : Luspatercept
Fabricant : B.M.S.
Forme : Poudre injectable sous-cutanée
Teneurs : 25 mg et 75 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 Reblozyl[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des patients présentant une anémie dépendante des transfusions de globules rouges (ADT) associée à un syndrome myélodysplasique (SMD), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

♦ pour le traitement des adultes présentant une anémie associée à un syndrome myélodysplasique.

À l'instauration du traitement, la personne :

- doit avoir un diagnostic confirmé de syndrome myélodysplasique de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne selon l'IPSS-R (*Revised International Prognostic Scoring System*);
  et
- doit nécessiter des transfusions régulières de globules rouges, définies par ≥ 2 culots de globules rouges transfusés et sans période d'indépendance aux transfusions de plus de 56 jours pendant les 16 semaines précédant le début du traitement;
  et
- doit présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2 inclusivement;
  et
- ne doit pas remplir les critères diagnostics d'un SMD avec délétion 5q isolée;
  et
- doit présenter une contre-indication, une intolérance ou une inefficacité à un traitement à base d'agents stimulants l'érythropoïèse, ou lorsque ce traitement n'est pas indiqué.

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 autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 1,75 mg/kg de luspatercept toutes les 3 semaines.

La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

Lors de la première demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit une réduction d'au moins 50 % du nombre de culots de globules rouges transfusés sur une période d'au moins 16 semaines par rapport aux valeurs de base antérieures au traitement par le luspatercept.

En ce qui concerne les demandes subséquentes, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le luspatercept est une protéine de fusion recombinante de deux chaînes identiques, chacune composée d'une forme modifiée du domaine extracellulaire (DEC) du récepteur de l'activine humaine de type IIB (ActRIIB) lié au domaine Fc de l'immunoglobuline G1 (IgG1) humaine. Ce traitement agit au stade avancé de la maturation des précurseurs des érythrocytes en bloquant les protéines de la famille des facteurs de croissance transformants bêta (TGF-β), responsables du blocage de l'érythropoïèse. Le luspatercept s'administre par voie sous-cutanée et est indiqué, entre autres, pour « le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante des transfusions qui nécessitent au moins deux unités de globules rouges sur une période de 8 semaines, attribuable à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne qui ont échoué un traitement à base d'érythropoïétine ou dont le traitement à base d'érythropoïétine ne leur convient pas. »

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Reblozyl[MC] par l'INESSS pour cette indication. À titre informatif, une recommandation a été transmise au ministre en mai 2021 concernant l'inscription de Reblozyl[MC] pour le traitement des patients présentant une anémie dépendante des transfusions de globules rouges (ADT) associée à une bêta-thalassémie (juin 2021).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société de Leucémie et Lymphome du Canada (SLLC) estime que l'incidence canadienne des SMD se situe entre 1 800 et 5 900 nouveaux cas individuels diagnostiqués chaque année, dont 956 nouveaux cas au Québec en 2016.

Les SMD réfèrent à un groupe hétérogène de néoplasies qui affectent les cellules souches myéloïdes de la moelle osseuse et qui se caractérise par une prolifération clonale, une hématopoïèse inefficace et des cytopénies périphériques (anémie, neutropénie, thrombocytopénie), avec risque variable de progression vers la leucémie. La progression vers une leucémie myéloïde aigüe (LMA) surviendra chez près d'un tiers

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 patients à risque très faible à intermédiaire (Cazzola 2021). La maladie peut se présenter *de novo* ou survenir à la suite d'une chimiothérapie, d'un traitement de radiothérapie ou de l'évolution d'une autre maladie hématologique. Les signes et les symptômes de la maladie sont liés à la présence de cytopénies et incluent notamment, la fatigue, la faiblesse, les vertiges, le teint pâle, l'essoufflement, les ecchymoses, les saignements et les infections à répétition.

L'âge médian au diagnostic se situe autour de 70 ans et moins de 10 % des patients diagnostiqués sont âgés de moins de 50 ans. Le diagnostic des SMD est basé sur une analyse du sang et de la moelle osseuse. Les critères diagnostics de l'Organisation mondiale de la santé catégorisent les SMD selon la présence et le nombre de cytopénies, le pourcentage de sidéroblastes en couronne, la proportion de blastes dans le sang et la moelle osseuse, la présence de bâtonnets d'Auer dans les blastes, ainsi que certaines anomalies cytogénétiques (Arber 2016). Il est estimé que 3 à 15 % de tous les patients atteints de SMD répondent aux critères diagnostics de SMD avec sidéroblastes en couronne. Cette proportion pourrait augmenter avec l'accès plus répandu au test moléculaire pour la mutation du gène *SF3B1*. Le système international de notation pronostique – révisé (IPSS-R) (*International Prognostic Scoring System-revised)* (Greenberg 2012) classe les patients en fonction de l'évaluation des facteurs de risque pour évaluer les résultats cliniques, car une morphologie cellulaire anormale entraîne un potentiel d'évolution clonale et le développement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA). Les groupes à faible risque (catégories très faible, faible et intermédiaire) représenteraient plus de 75 % des patients atteints d'un SMD (Greenberg 2012).

Les traitements pour les patients à faible risque ont pour but de traiter les cytopénies, l'anémie étant la plus fréquente, et d'améliorer leur qualité de vie. En l'absence de symptômes ou en présence de cytopénies légères ou modérées, une surveillance active sans traitement immédiat est appropriée jusqu'à l'apparition des symptômes ou l'aggravation des cytopénies. Divers traitements peuvent être employés pour traiter les cytopénies symptomatiques ainsi que les complications qui y ont associées. Ces traitements sont, entre autres, les transfusions de globules rouges répétées, les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), le lénalidomide en cas de diagnostic de SMD avec délétion 5q isolée, et la thérapie par chélation du fer. Les patients qui ont un taux sérique d'érythropoïétine < 500 U/l ou qui reçoivent < 2 culots de globules rouges par mois peuvent faire un essai thérapeutique avec un ASE. Cependant, environ 70 % des patients finissent par cesser de répondre aux ASE (Park 2017). Pour les patients à faible risque chez qui un ASE a échoué ou à qui ce traitement n'est pas indiqué, peu d'options efficaces de deuxième intention existent (Fenaux 2020a). L'immunosuppression est utilisée de façon exceptionnelle pour les SMD hypoplasiques avec certaines caractéristiques qui permettent de prédire une réponse favorable.

Les transfusions de globules rouges sont nécessaires pour de nombreux patients souffrant d'ADT et leurs fréquences augmentent généralement avec l'évolution de la maladie. Ces transfusions répétées occasionnent souvent une surcharge ferrique. Cette surcharge peut conduire à la défaillance de différents organes et provoquer des cardiomyopathies, des hépatopathies et des endocrinopathies. De plus, la surcharge martiale en présence de SMD pourrait contribuer à augmenter le risque d'infections, de progression de la défaillance médullaire et de leucémie, et limiter la survie. Le consortium canadien sur le SMD recommande de considérer l'instauration d'une thérapie de chélation du fer pour certains patients atteints de SMD dépendants des transfusions, si on prédit qu'ils peuvent en tirer un bénéfice (Leitch 2018). Par exemple, les patients avec SMD à faible risque et bon état général avec survie attendue d'au moins une à deux années ont plus de chance d'en bénéficier qu'un patient avec une SMD haut risque non dirigé vers la greffe cellules souches hématopoïétiques ou un patient avec multiples comorbidités limitant

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 survie à très court terme. Le mésylate de déféroxamine est la seule thérapie de chélation de fer inscrite sur les listes des médicaments. Il s'administre par voie intraveineuse ou sous-cutanée à l'aide d'une pompe sur plusieurs heures et doit être pris 5 à 7 jours par semaine. Toutefois, en pratique, le déférasirox ou le défériprone (génériques) à prise orale est généralement utilisé. Celui-ci peut faire l'objet d'une demande de paiement par la mesure du patient d'exception.

Besoin de santé

Le traitement de l'ADT associée à un SMD comprend généralement des transfusions de globules rouges régulières accompagnées, au besoin, de chélateurs du fer. Il existe, dans la population à faible risque de développer une LMA, un besoin de nouveaux traitements pouvant réduire la dépendance aux transfusions de globules rouges ou le nombre de culots transfusés. En effet, les transfusions ont un effet négatif sur la qualité de vie, le bien-être social et psychologique ainsi que sur les activités quotidiennes des patients et de leurs proches. Considérant que les transfusions répétées et l'utilisation des chélateurs du fer représentent déjà un fardeau important pour les patients, les traitements ajoutés doivent être d'usage peu contraignant et de profil d'innocuité acceptable.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude MEDALIST (Fenaux 2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. L'INESSS a également apprécié deux affiches (Komrokji 2020, Oliva 2020) présentant des données complémentaires de cette même étude.

<u>Étude MEDALIST</u>

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du médicament luspatercept à celles du placebo. Elle a été réalisée sur 229 patients présentant une ADT associée à un SMD avec sidéroblastes en couronne à risque très faible, faible ou intermédiaire de développer une LMA, selon l'IPSS-R. Pour être admis, les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus et avoir reçu régulièrement 2 culots ou plus de globules rouges toutes les 8 semaines, pendant les 16 semaines précédant la répartition aléatoire. La maladie devait être réfractaire ou avoir peu de chance de répondre aux ASE, ou bien les patients devaient avoir arrêté un tel agent en raison d'un événement indésirable. Les patients atteints d'un SMD secondaire ou ayant une délétion isolée du chromosome 5q étaient exclus. Les traitements de seconde intention tels que la chimiothérapie et les corticostéroïdes ne pouvaient être utilisés pendant les 5 semaines précédant la répartition aléatoire. Celle-ci a été effectuée par stratification selon la charge transfusionnelle (≥ 6 unités ou < 6 unités par période de 8 semaines) et la classification du risque selon les critères de l'IPSS-R. Les patients ont été répartis selon un ratio 2:1 pour recevoir 1 mg/kg de luspatercept ou un placebo par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines, en ajout aux traitements usuels pendant 24 semaines. Ces derniers incluaient notamment les transfusions de globules rouges et les chélateurs du fer. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, la dose de luspatercept pouvait être réduite de 25 %. En l'absence de réponse, la dose pouvait être augmentée à 1,33 mg/kg, puis à 1,75 mg/kg. Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients présentant une période d'indépendance aux transfusions de globules rouges pendant une période de 8 semaines consécutives ou plus de la semaine 1 à la semaine 24, par rapport aux valeurs de base. Le contrôle de l'inflation de l'erreur de type I (alpha) causée par la multiplicité des analyses est réalisé par un classement hiérarchique des deux

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).

paramètres secondaires principaux, avec signification statistique pour test bilatéral fixée à une valeur p inférieure ou égale à 0,05. Les principaux résultats sur l'efficacité, selon l'analyse sur la population en intention de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude MEDALIST (Fenaux 2020 et FDA 2020)

Paramètre d'évaluation[a]	**Luspatercept (n = 153)**	**Placebo (n = 76)**	**Différence (IC95 %) Valeur p**
IT pendant ≥ 8 semaines de la semaine 1 à la semaine 24 (%)[b,c]	38	13	25 (15 à 35) p < 0,0001
IT pendant ≥ 12 semaines de la semaine 1 à la semaine 24 (%)[b,c]	28	8	20 (11 à 29) p = 0,0002
IT pendant ≥ 12 semaines de la semaine 1 à la semaine 48 (%)[b,c]	33	12	21 (11 à 32) p = 0,0003
IT pendant ≥ 16 semaines de la semaine 1 à la semaine 24 (%)[b,c]	19	4	nd
Durée médiane d'IT pour les répondants (semaines)	31	14	nd
Hémoglobine ≥ 1,5 g/dl de la semaine 1 à la semaine 24[d]	**(n = 46)** 63	**(n = 20)** 5	nd

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IT : indépendance transfusionnelle; nd : Non disponible.

a Le contrôle de l'inflation de l'erreur de type I causée par la multiplicité des analyses est réalisé par un classement hiérarchique des paramètres secondaires principaux clés, soit l'IT ≥ 12 semaines de la semaine 1 à la semaine 24 ou 48, avec signification statistique pour test bilatéral fixée à une valeur p ≤ 0,05. L'ordre d'apparition des paramètres reflète cette hiérarchie.

b Résultats exprimés en proportion de patients.

c Variation par rapport à la valeur de base, définie comme la charge transfusionnelle durant les 16 semaines précédant la première dose de luspatercept ou de placebo.

d Analyse basée sur le nombre de patients dont la charge transfusionnelle est de moins de 4 culots par période de 8 semaines.

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

- Il s'agit d'une étude dont la qualité méthodologique est jugée bonne. L'objectif de l'étude est clairement défini.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon deux éléments pertinents, mais la puissance statistique de l'étude est insuffisante pour en apprécier les résultats en raison du taux d'attrition. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- L'étude comporte un nombre suffisant de patients. Cependant, les résultats principaux de l'étude tiennent compte d'environ seulement 55 % des sujets à compter de la 24e semaine. Il s'agit d'une perte importante de patients en cours d'étude, en particulier dans le groupe placebo. En effet, environ le tiers des patients recevant le luspatercept et les deux tiers de ceux recevant le placebo ont interrompu leur traitement après la 24e semaine. La principale raison rapportée pour expliquer cette attrition est le manque d'efficacité. Ce constat n'invalide pas les résultats de cette étude.
- Le paramètre d'évaluation principal est adéquat ainsi que les paramètres d'évaluations secondaires clés. Cependant, l'absence d'un paramètre évaluant la qualité de vie est une limite de l'étude, car il s'agit d'un objectif important du traitement. En effet, l'objectif d'une diminution des transfusions est d'améliorer le bien-être des patients. La diminution des transfusions n'est cependant qu'un marqueur de substitution partiel pour la qualité de vie.

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 pertinence clinique des paramètres qui mesurent la ferritine est jugée modérée. En effet, la ferritine est un test peu coûteux, facilement accessible, mais c'est un paramètre fluctuant et la corrélation avec les complications liées à la surcharge martiale transfusionnelle est relativement imparfaite selon les cliniciens. Toutefois, la tendance générale de la ferritine dans le temps est utile pour estimer grossièrement la vitesse d'accumulation en fer et juger si les traitements de chélateurs sont efficaces.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 71 ans, 63 % sont des hommes, la plupart sont atteints d'un SMD depuis plus de 2 ans, 83 % sont atteints d'un SMD de grade très faible ou faible et la mutation *SF3B1* est présente chez la grande majorité. La charge transfusionnelle médiane sur une période de 8 semaines durant les 16 semaines ayant précédé l'étude était de 5 culots de sang dans les groupes luspatercept et placebo. Environ 43 % des patients ont une charge transfusionnelle élevée, soit 6 culots ou plus toutes les 8 semaines depuis 16 semaines. Le taux sérique d'époétine est de 200 U/l ou plus pour 42 % des patients du groupe luspatercept et 34 % de ceux du groupe placebo. Le taux d'hémoglobine moyen à l'entrée à l'étude est de 7,7 g/dl, dans chaque groupe.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat, puisqu'aucun médicament n'est homologué spécifiquement ni inscrit sur les listes pour le traitement de cette maladie. Les patients des deux groupes reçoivent le placebo ou le luspatercept en ajout aux traitements usuellement administrés au Québec.

Après 24 semaines de traitement, les résultats montrent une proportion de patients avec indépendance transfusionnelle pendant au moins 8 semaines consécutives plus importante chez les patients traités par le luspatercept, comparativement à ceux traités par le placebo, dans la période allant de la semaine 1 à la semaine 24. La différence avec le placebo est jugée cliniquement significative et son ampleur est importante. L'indépendance transfusionnelle pendant 12 semaines ou plus est plus importante chez les patients traités par le luspatercept comparativement à ceux traités par le placebo, et ce, tant sur la période allant de la semaine 1 à la semaine 24 que sur celle allant de la semaine 1 à la semaine 48. La différence entre les deux groupes est cliniquement significative et elle semble assez stable entre les deux périodes évaluées. Bien que d'ampleur plus modeste, la proportion de patients avec indépendance transfusionnelle pendant 16 semaines est aussi en faveur des patients traités par le luspatercept. Par ailleurs, la durée médiane d'indépendance transfusionnelle chez les répondants est de 31 semaines comparativement à 14 semaines pour le placebo, ce qui est considéré comme une différence majeure d'intérêt clinique. Entre les semaines 9 et 24, le nombre médian de culots utilisé a été réduit de 4 pour luspatercept comparativement à aucun pour le placebo. En analyse *post hoc*, [redacted] des patients traités par le luspatercept entre les semaines 1 et 48 ont eu une réduction d'au moins 50 % de leur charge transfusionnelle sur toute la période de 16 semaines. Aucune différence significative dans l'utilisation de thérapies de chélation du fer n'a été observée entre les deux groupes durant la même période. Finalement, les patients traités par le luspatercept ont été plus nombreux à bénéficier d'une augmentation de leur hémoglobine de 1,5 g/dl ou plus que ceux du groupe placebo. Les experts estiment

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).

que ces résultats témoignent de la rapidité d'action du luspatercept. En somme, l'usage du luspatercept diminue le besoin de transfusions sanguines et semble améliorer le taux d'hémoglobine. L'ensemble des résultats est favorable à l'usage du luspatercept comparativement à celui du placebo.

L'ensemble des analyses exploratoires semblent favoriser le groupe recevant le luspatercept. Les analyses prédéfinies de sous-groupes selon la charge transfusionnelle, soit < 6 culots par période de 8 semaines, ou selon un risque très faible ou faible de développer une LMA selon les critères de l'IPSS-R semblent montrer une plus grande tendance en faveur du luspatercept comparativement au placebo. Cela est plausible, puisqu'il est plus facile de diminuer les besoins de transfusions chez les patients peu atteints. Toutefois, il est important de mentionner que le devis méthodologique ne permet pas de tirer de conclusions statistiques ou cliniques.

Les données préliminaires évaluant la qualité de vie des patients de l'étude MEDALIST (Oliva 2020) après 24 semaines de traitement ont été présentées au congrès de *l'American Society of Hematology*. Elles sont issues des questionnaires *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-30) et *Quality of Life Assesment in MDS Questionnaire* (QOL-E), qui sont des outils reconnus et validés en oncologie, mais qui sont peu spécifiques pour évaluer l'effet des transfusions sur la qualité de vie des patients atteints d'ADT associée à un SMD. Les résultats tendent à montrer que les patients traités par le luspatercept ne se distinguent pas de ceux recevant le placebo. Il aurait été d'intérêt de présenter séparément les résultats des répondants et des non-répondants au paramètre principal. Toutes ces analyses sont descriptives. En effet, cette étude n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour détecter une différence entre le luspatercept et le placebo pour l'évaluation de la qualité de vie.

Les données préliminaires de la phase de prolongation de l'étude MEDALIST (Komrokji 2020) présentent quelques résultats de celle-ci après 48 semaines de traitement. Les résultats tendent à montrer une diminution plus marquée du nombre de culots de globules rouges transfusés ainsi que du nombre de transfusions dans le groupe recevant le luspatercept comparativement au groupe placebo. Toutefois, il s'agit ici de données parcellaires entachées par une importante attrition de patients entre les semaines 1 et 48.

Innocuité

En ce qui a trait à l'innocuité, la fréquence des événements indésirables de grade 3 ou plus était de 42 % chez les patients traités par le luspatercept, comparativement à 45 % chez les patients recevant le placebo. Les patients ayant eu au moins un effet indésirable grave étaient, respectivement, de 31 % et de 30 %. Parmi les effets indésirables dont la fréquence est d'au moins 10 % supérieure dans le groupe traité par le luspatercept, il y a la fatigue, les problèmes digestifs, les étourdissements, les maux de tête, les douleurs au dos, la dyspnée et certaines infections. Une augmentation des infections est attendue avec un traitement qui agit sur la moelle osseuse. Somme toute, le profil d'innocuité du luspatercept est acceptable. Les effets indésirables observés peuvent être pris en charge, notamment par une réduction de dose, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

Dans l'ensemble, il y a des différences significatives entre les profils d'effets indésirables liés au luspatercept entre les patients atteints de bêta-thalassémie ou d'une ADT associée à un SMD. C'est pourquoi Santé Canada a recommandé au fabricant de distinguer dans la monographie ces informations

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'indication. L'augmentation des cas d'hypertension et d'événements thromboemboliques rapportés chez les patients atteints de bêta-thalassémie et recevant le luspatercept n'a pas été mentionnée dans l'étude MEDALIST. Notons que les événements thrombotiques observés avec le luspatercept chez les patients atteints de bêta-thalassémie étaient survenus exclusivement chez ceux ayant subi une splénectomie. Cependant, Santé Canada a relevé certains problèmes rénaux regroupés sous le terme d'insuffisance rénale chez les patients atteints d'un SMD recevant le luspatercept. Toutefois, un lien de cause à effet n'est pas clairement établi. De plus, les experts mentionnent qu'un suivi rigoureux de plusieurs paramètres métaboliques, dont celui de la fonction rénale, fait partie des mesures de suivi mis en place chez tous ces patients. Par conséquent, d'éventuels problèmes rénaux seraient rapidement détectés.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du luspatercept, l'INESSS a reçu une lettre conjointe de la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC) et de l'Association canadienne de l'anémie aplasique et de la myélodysplasie (AAMAC).

Celle-ci rapporte les résultats d'un sondage rempli par 20 participants. Parmi les répondants, tous étaient canadiens, dont environ 10 % de Québécois. La grande majorité (90 %) était atteinte d'un SMD sans distinction du type (*de novo* ou secondaire) ou du score pronostic selon l'échelle IPSS-R. Notons qu'un répondant était soignant et qu'un autre était ami ou membre de la famille.

Les symptômes ou conséquences du SMD les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, la douleur, les éruptions cutanées, les saignements et de nombreuses infections telles que le zona. Les répondants ont résumé leur expérience des traitements de première intention qu'ils ont reçus pour traiter un SMD. La majorité reçoit des transfusions sanguines de façon répétée. Comme la maladie est chronique, certains patients ont rapporté vivre des difficultés d'administration des culots de globules rouges en raison de veines fuyantes et de traumatismes répétés aux veines. De plus, les transfusions augmentent la ferritine, ce qui nécessite la prise de chélateur du fer. Ces transfusions requièrent beaucoup de temps et sont parfois complexes en raison d'une incompatibilité sanguine. Certains ont reçu une chimiothérapie qui n'a pas eu l'effet escompté ou qui a entraîné une neuropathie, en plus d'occasionner de nombreux déplacements mensuels en centre hospitalier. D'autres prennent des analgésiques puissants sans que la douleur disparaisse complètement. Chez un patient pour qui l'époétine n'est plus efficace, la prise de cortisone a entraîné des fractures de compression ainsi que la fragilisation de sa peau. Conséquence de la maladie et des traitements requis, certains ont déclaré vivre de l'anxiété et être devenus irritables.

Plusieurs participants ont indiqué que la prise en charge actuelle de la maladie avait des effets négatifs sur leurs activités familiales, leur vie sociale et leurs possibilités de voyager. Le manque d'énergie force les patients à limiter les activités qu'ils aimeraient faire. La famille, en particulier le conjoint, doit s'impliquer davantage dans les activités quotidiennes à la maison et doit accompagner le patient à ses nombreux rendez-vous médicaux. L'indépendance aux transfusions, la prise d'un traitement à domicile sans effets indésirables importants représentent des bénéfices cliniques importants. L'accès au luspatercept est jugé important pour améliorer la qualité de vie.

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 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.

- Le SMD est une maladie évolutive caractérisée par des cytopénies périphériques et diagnostiquée majoritairement chez des patients âgés, fragiles et qui présentent plusieurs comorbidités.
- Les patients atteints d'un SMD de faible risque nécessitent généralement des ASE pour corriger leur anémie. En cas d'échec ou d'impossibilité d'utilisation des ASE, les transfusions de globules rouges sont utilisées pour augmenter l'hémoglobine.
- La fréquence des transfusions varie d'un patient à l'autre selon la gravité de l'anémie, d'une fois par mois pour les moins atteints jusqu'à deux fois par semaine. Il est plus facile de diminuer le besoin transfusionnel des patients qui en reçoivent peu.
- Le processus de transfusion de globules rouges inclut une prise de sang réalisée la veille ou la journée même pour vérifier la compatibilité sanguine ainsi qu'une période de préparation, et on doit compter environ deux heures par culot transfusé. Les patients et leurs proches aidants doivent prévoir passer plusieurs heures à l'hôpital pour chaque séance transfusionnelle.
- Malgré les précautions prises durant les transfusions, certaines complications peuvent survenir. Les problèmes liés aux transfusions sont de plusieurs ordres : allergies, réactions transfusionnelles, surcharge. L'installation d'un accès veineux qui doit être entretenu est à prévoir chez certains patients.
- En raison de l'âge avancé des individus atteints d'un SMD, il est fréquent qu'un proche aidant accompagne le patient pour ses traitements. Les transfusions ont donc un effet considérable sur la qualité de vie des patients et de leurs proches, laquelle est déjà affectée en raison de l'âge, de la fragilité et des comorbidités des patients. Sans transfusion de globules rouges, la morbidité de ces patients s'accroît rapidement.
- Les agents chélateurs du fer sont utilisés chez plusieurs patients dépendants des transfusions de globules rouges pour corriger la surcharge ferrique causée par les transfusions fréquentes. La formule orale est préférée, mais les formulations injectables peuvent être utilisées dans des cas exceptionnels de surcharge ferrique cardiaque ou d'intolérance de la forme orale. Les agents chélateurs du fer nécessitent un suivi clinique régulier en raison de possibles effets indésirables importants.
- Le paramètre principal de l'étude MEDALIST, soit l'indépendance transfusionnelle pendant au moins huit semaines, a été observé chez une proportion importante de patients traités par le luspatercept. Une réduction significative du nombre de culots de globules rouges utilisés a été observée dans le groupe luspatercept comparativement au placebo.
- Le profil d'effets indésirables semble acceptable. Cependant, une surveillance particulière du risque infectieux et de possibles cas d'insuffisance rénale sera nécessaire. Considérant le suivi étroit de ces patients en raison de leur condition de santé fragile et la prise d'autres traitements, dont les agents chélateurs, des tests sanguins incluant l'évaluation de la fonction rénale sont faits régulièrement.
- Les experts sont d'avis que les études devraient inclure des paramètres de qualité de vie permettant de prendre en compte l'impact des transfusions, car la seule diminution de celles-ci ne permet pas d'évaluer adéquatement ce paramètre. Il serait intéressant que les résultats de qualité de vie soient présentés selon l'atteinte ou non de l'IT telle que mesurée par le paramètre principal de l'étude MEDALIST.

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 experts apprécient le mode d'action rapide du luspatercept. En effet, une augmentation de l'hémoglobine est observée chez les patients après une ou deux injections. Il est à prévoir que la dose de luspatercept sera augmentée chez la plupart des patients.
- Le luspatercept comblerait un besoin de santé important, car il représenterait la seule alternative avant le recours aux transfusions chez les patients ne pouvant être traités par un ASE. Les experts sont d'avis que le luspatercept pourrait bénéficier à des patients qui n'atteignent pas l'indépendance transfusionnelle, mais qui réussissent tout de même à réduire significativement leurs besoins en culots de globules rouges. Les experts ont cité le seuil de 50 %, sur une période d'au moins 16 semaines, de réduction du fardeau transfusionnel proposé par le groupe de travail international comme seuil minimal de réponse hématologique pour les patients souffrant d'ADT associée au SMD (Platzbecker 2019).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du médicament luspatercept est reconnue pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions de globules rouges (ADT) associée à un syndrome myélodysplasique (SMD).

Motifs de la position majoritaire

- Les données proviennent d'une étude de bonne qualité méthodologique.
- Le luspatercept est plus efficace que le placebo pour atteindre l'indépendance transfusionnelle chez les adultes atteints d'ADT associée à un SMD. La différence avec le placebo est jugée cliniquement significative et son ampleur est importante.
- L'usage du luspatercept présente un faible potentiel d'effets indésirables sérieux tels que des infections ou de l'insuffisance rénale. Le profil d'innocuité est jugé acceptable et gérable par les cliniciens.
- Le luspatercept, en addition aux traitements usuels tels que les transfusions sanguines et les chélateurs du fer, représente une option thérapeutique qui comblerait partiellement un besoin de santé important chez les patients atteints d'ADT associée à un SMD, lorsqu'un agent de stimulation de l'érythropoïèse (ASE) n'est pas une option.

Motifs de la position minoritaire

- Une incertitude demeure quant à l'effet réel du luspatercept sur l'indépendance transfusionnelle ainsi que sur l'augmentation de l'hémoglobine, en raison de l'ampleur de la réponse dans le groupe placebo.
- La présence de certains effets indésirables tels que la dyspnée, les infections et l'insuffisance rénale est jugée préoccupante.
- L'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie des patients est déplorée.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole contenant 25 ou 75 mg de luspatercept est respectivement de [redacted] et [redacted] $. Le coût d'acquisition du traitement, à raison d'une dose de 1 mg/kg toutes les trois semaines, est de [redacted] $. La monographie de produit prévoit que la dose puisse être ajustée à la baisse (jusqu'à 0,6 mg/kg) ou

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 la hausse (jusqu'à 1,75 mg/kg), selon certains critères; le coût d'acquisition varie alors de [redacted] à [redacted] $. Tous ces coûts tiennent compte des pertes en médicaments et d'un poids corporel de 76 kg. Le coût d'acquisition du luspatercept s'ajoute à celui des traitements usuels, composés principalement de transfusions sanguines et de chélateurs du fer.

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 du luspatercept en ajout aux traitements usuels comparativement aux traitements usuels seuls pour le traitement de l'ADT attribuable à un SMD de risque très faible à intermédiaire. Notamment, cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov à cinq états de santé, soit l'indépendance transfusionnelle, la dépendance transfusionnelle comprenant trois sous-états (dépendance faible, intermédiaire et élevée), le syndrome myélodysplasique à haut risque, la LMA et le décès;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude MEDALIST. L'analyse intègre différents résultats cliniques d'intérêt selon la réponse au traitement, soit l'atteinte ou non de l'indépendance transfusionnelle pendant huit semaines ou plus, le risque de développer une LMA, ainsi que le risque de décès;
- retient des valeurs d'utilités pour chaque état de santé provenant de la documentation scientifique (Szende 2009, Forsythe 2018). De plus, une désutilité tirée de l'étude Osborne (2007) en lien avec l'utilisation de chélateur du fer administré de façon sous-cutanée est appliquée.

Selon l'INESSS, cette analyse pharmacoéconomique présente plusieurs limites importantes et ses conclusions ne peuvent pas être retenues. Parmi celles-ci, notons les deux suivantes :

- Survie globale : Dans son analyse, le fabricant confère au luspatercept un avantage de survie d'environ 36 mois. Ce résultat est estimé à l'aide des données provenant de l'étude MEDALIST, extrapolées au moyen d'une fonction paramétrique. Cependant, ce paramètre est empreint d'une importante incertitude. En effet, dans l'étude MEDALIST, la survie globale constituait un paramètre exploratoire et plusieurs facteurs non contrôlés, reconnus comme ayant une incidence sur la survie des patients, pourraient expliquer les différences observées, telles que les comorbidités et les complications en lien avec la surcharge ferrique. Ainsi, il n'est pas possible de distinguer si le bénéfice de survie en faveur du luspatercept est occasionné par celui-ci ou s'il résulte plutôt d'un débalancement des facteurs non contrôlés, reconnus comme pouvant modifier la réponse au traitement. De plus, les résultats retenus pour l'analyse reposent sur un faible nombre de décès observés au cours d'un suivi médian d'environ [redacted] mois, ce qui demeure court, selon les experts consultés, pour estimer un tel paramètre en SMD. Finalement, la documentation scientifique est actuellement insuffisante pour statuer que l'atteinte de l'indépendance transfusionnelle permet de retarder l'évolution du SMD ou l'apparition de la LMA, soit des états de santé étroitement liés à la survie des patients. Pour l'ensemble de ces raisons, il n'est pas possible, avec les données disponibles, de conclure à un bénéfice de survie globale avantageant le luspatercept.
- Valeurs d'utilité : Le fabricant attribue des valeurs d'utilités à chaque état de santé en se basant sur des données provenant de la documentation scientifique. Il serait plausible d'anticiper une amélioration de la qualité de vie des patients suivant l'atteinte d'un besoin transfusionnel moindre. Une préférence pour un tel traitement pourrait aussi être manifestée par les patients. Toutefois, les seules données disponibles sur la qualité de vie sont préliminaires et descriptives seulement. De plus, elles proviennent d'une sous-analyse de l'étude MEDALIST qui ne montre aucune différence

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).

entre les traitements quant à la qualité de vie. Bien que d'autres écrits soumis par le fabricant aient été consultés par l'INESSS, ceux-ci ne permettent pas de reconnaitre un avantage au luspatercept.

Compte tenu notamment de ces éléments, l'INESSS a jugé plus juste de réaliser une analyse de minimisation des coûts. Celle-ci s'appuie sur le constat selon lequel le luspatercept, en ajout aux traitements usuels, permettrait d'offrir un contrôle de l'ADT associée aux SMD comparable à celui qu'exercent les traitements usuels seuls, tout en permettant une diminution de l'usage de certaines ressources. L'analyse distingue l'effet du traitement, ainsi que les coûts, selon que les patients sont considérés ou non comme ayant une réponse au traitement. En vertu de l'indication reconnue, la réponse initiale au traitement se définit par une réduction d'au moins 50 % de la charge transfusionnelle sur une période de 16 semaines, et ce, par rapport aux valeurs de base avant le début du traitement. Une dose de 1,32 mg/kg a été retenue, soit la dose moyenne pondérée par l'utilisation observée dans l'étude MEDALIST. Concernant certains aspects notables de la méthodologie, l'analyse :

- se base sur un arbre de décision qui distingue, avant six mois de traitement, les répondants des non-répondants. Chez ces derniers, le luspatercept est cessé et il est présumé que le nombre moyen de culots reçus correspond à celui observé avant l'essai du traitement. Chez les répondants, l'effet se maintient sur l'horizon temporel de l'analyse, soit une durée maximale de cinq ans. À cet égard, des données supplémentaires ont été demandées au fabricant afin de mieux circonscrire cette population. Selon les données obtenues, la proportion de répondants sur une durée de 16 semaines ou plus de la semaine 1 à 24 a été estimée et serait de 34 % et 11 % pour le luspatercept et les traitements usuels, respectivement.
- tient compte de la diminution moyenne du nombre de culots à administrer par personne, par période de 24 semaines, ainsi que du nombre de visites transfusionnelles évitées en fonction de la réponse au traitement. En ce qui concerne la réduction du nombre de culots, elle a été estimée à partir d'une distribution normale dérivée du nombre moyen et de l'écart-type portant sur le nombre de culots évités parmi l'ensemble des patients inclus dans l'étude MEDALIST. Pour le luspatercept, une [redacted] serait observée pour les répondants. L'analyse ne considère [redacted] pour les non-répondants. Les données portant sur le nombre de visites évitées n'étant pas disponibles pour l'analyse, l'INESSS a estimé de manière optimiste que chaque réduction d'un culot permet d'éviter une visite. Il est à noter que le coût par visite évitée représente un coût marginal par rapport au coût d'acquisition du luspatercept.
- est réalisée selon la perspective sociétale, afin de refléter la réalité des patients ainsi que celle des membres de leur famille. L'analyse tient compte des coûts d'acquisition du luspatercept et des culots sanguins, des visites de transfusions sanguines, des épreuves de comptabilité croisée ainsi que des pertes de productivité associées aux visites. Puisque l'utilisation des chélateurs du fer est présumée non différentielle chez les patients qui reçoivent le luspatercept, comparativement à ceux recevant le placebo, elle n'a pas été considérée dans la présente analyse.

Une limite à l'analyse a cependant été relevée en lien avec la réduction de nombre de culots et de visites. Considérant que l'INESSS retient une définition de la réponse au traitement différente de celle de l'étude MEDALIST, des estimations ont été réalisées quant à la réduction de culots et du nombre de visites évitées, tant pour les répondants que pour les non-répondants. Ainsi, les données utilisées dans l'analyse pourraient différer des données cliniques.

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'analyse de minimisation des coûts comparant le luspatercept en ajout aux traitements usuels aux traitements usuels seuls, pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions attribuable à un syndrome myélodysplasique de risque très faible à intermédiaire (INESSS)

Durée de l'horizon temporel	Coût différentiel
RÉDUCTION DE ≥ 50 % DE LA CHARGE TRANSFUSIONNELLE SUR UNE DURÉE DE 16 SEMAINES OU PLUS DE LA SEMAINE 1 À 24[a]	
24 semaines	88 652 $
1 an	120 510 $
5 ans	360 398 $
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES : SCÉNARIO INFÉRIEUR[b]	275 923 $
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES : SCÉNARIO SUPÉRIEUR[c]	470 067 $

a Seuls les répondants poursuivent le traitement au-delà des 24 premières semaines; il est supposé que la réduction moyenne par période de 24 semaines par rapport à la valeur de base se maintient dans le temps chez eux. L'effet chez les non-répondants est uniquement comptabilisé à la 24e semaine, au moment où ils cessent le traitement. Une dose de 1,32 mg/kg a été utilisée, soit la dose moyenne pondérée par l'utilisation observée dans l'étude MEDALIST.

b Les estimations sont réalisées, sur une durée de 5 ans, en tenant compte d'une dose de 1 mg/kg, soit la dose ayant la plus grande proportion d'administration dans l'étude MEDALIST.

c Les estimations sont réalisées, sur une durée de 5 ans, en tenant compte d'une dose de 1,75 mg/kg, soit la dose maximale selon la monographie de produit.

Il ressort de cette analyse que l'utilisation différentielle des ressources monétaires découlant d'une intervention par placebo ou par le luspatercept est en défaveur du luspatercept. En effet, des coûts additionnels sont attendus avec ce dernier, et ce, pour un même contrôle de l'ADT associée aux SMD, en dépit d'une plus grande réduction du nombre de culots à administrer. Lorsqu'uniquement les répondants au traitement sont considérés, un coût annuel différentiel de 184 764 $ est à prévoir. Par ailleurs, bien qu'il existe une incertitude sur le maintien de l'efficacité du luspatercept à long terme, il est peu probable que son utilisation soit de longue durée, en raison de l'évolution de la maladie vers des états plus avancés. Il est à noter que les coûts de gestions des effets indésirables n'ont pas été considérés dans l'analyse, puisque ce traitement est généralement bien toléré et que ceux-ci sont majoritairement peu dispendieux. Finalement, en présumant un prix de vente garanti inférieur de 95 % au luspatercept, son coût de traitement devient comparable à celui des traitements usuels.

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)

Les produits sanguins représentent un bien précieux que nous avons le devoir d'utiliser à bon escient. Quoique cette ressource soit renouvelable, elle est dépendante des dons de sang. Sa rareté implique une utilisation diligente. La rareté ne touche pas que les constituants du sang. Les ressources humaines et matérielles sont également limitées. En effet, la réalisation des tests de compatibilité, le temps consacré à localiser le sang et l'administration des transfusions impliquent du personnel spécialisé. La réduction du recours aux transfusions permettrait de réduire la charge de travail du personnel et les espaces nécessaires à l'administration du traitement ainsi qu'une économie de temps pour le personnel des centres hospitaliers.

Une grande partie des proches aidants subissent également un niveau de charge élevé et une qualité de vie réduite par rapport à la population générale. Comme la plupart des patients atteints d'ADT associée à un SMD nécessitent des transfusions régulières, ils dépendent souvent de la famille ou d'aide extérieure en raison du besoin fréquent d'assistance pour les soins et l'exécution des activités de routine. Le fait 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).

les patients puissent recevoir le luspatercept dans un contexte ambulatoire (c.-à-d. hors milieu hospitalier) pourrait être avantageux pour certains patients et leurs proches.

Les patients atteints d'un SMD qui ont besoin de transfusions de globules rouges font face à un fardeau supplémentaire lorsque l'accès aux ressources de soins de santé est particulièrement restreint pendant une crise de santé publique. On estime que les dons de sang ont diminué d'environ 30 % pendant la pandémie de COVID-19 en cours (Stanworth 2020).

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du luspatercept pour le traitement de l'ADT attribuable à un SMD de risque très faible à intermédiaire. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques et 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		
Population québécoise couverte par le régime d'assurance médicaments	3 084 325	s. o.
Population québécoise adulte	s. o.	7 046 330
Prévalence du SMD	[redacted] %	0,071 %
Incidence du SMD	[redacted] %	0,011 %
Proportion de SMD de faible risque	[redacted] %	79 %
Proportion de patients présentant une anémie et nécessitant des transfusions de globule rouge	[redacted] %	33 %
Proportion de patients présentant une anémie avec sidéroblastes en couronne	[redacted] %	15 %
Proportion de patients ayant un échec ou non admissibles aux ASE	[redacted] %	46 %
Proportion de patients n'ayant pas la délétion 5q- isolée	s. o.	97 %
Proportion de patients assurés par le régime public d'assurance médicaments	[redacted] %	78 %
Nombre cumulatif de patients admissibles (sur 3 ans) En établissement de santé En milieu ambulatoire	 s. o. [redacted], [redacted] et [redacted]	 101, 115 et 129 79, 90 et 101
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du luspatercept (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	13, 37 et 44 %
Provenance de ses parts de marché	En ajout aux traitements usuels[a]	En ajout aux traitements usuels
Intégration des patients dans l'analyse	Instantanée	Instantanée
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Dose moyenne (mg/kg)	[redacted]	1,32
Nombre de doses administrées en établissements de santé	[redacted]	8
Persistance thérapeutique annuelle (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	[redacted], [redacted] et [redacted] %
Coût moyen de traitement par le luspatercept Pour un patient non répondant (24 semaines)[b] Pour un patient répondant (annuel)[c]	 [redacted] [redacted] $	 87 560 $ 187 056 $

ASE : Agents de stimulation de l'érythropoïèse; s. o. : Sans objet; SMD : Syndrome myélodysplasique.

a L'analyse du fabricant tient également compte d'une diminution de l'usage des chélateurs du fer occasionnée par le luspatercept.

b Le coût pour un patient non répondant concerne les 24 premières semaines de traitement administré en établissement de santé. Il est présumé que l'administration de la dose au-delà de la 24e semaine est réalisée en milieu ambulatoire. Son remboursement est alors assumé par le régime général d'assurance médicaments.

c Ce coût représente celui imputé à la RAMQ pour chaque patient répondant. La marge bénéficiaire du grossiste est plafonnée à 49 $ par format d'acquisition dans l'analyse de l'INESSS, ce qui n'est pas le cas pour le fabricant.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net de [redacted] $ est estimé sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du luspatercept.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. De fait, il juge que l'approche épidémiologique employée ainsi que les différentes hypothèses sont bien documentées

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).

et plausibles pour la population québécoise. Toutefois, il a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs et celles présentées ci-après ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population québécoise adulte : Dans son analyse, le fabricant utilise comme population initiale la population québécoise couverte par le régime d'assurance médicaments. En utilisant celle-ci, il considère que 100 % des patients seront couverts par le régime public d'assurance médicaments. Toutefois, cette approche n'est pas adéquate pour estimer l'ensemble de la population qui se verra administrer le luspatercept, considérant que ce traitement pourra être offert en établissements de santé. Ainsi, ce ne sont pas uniquement les patients couverts par le régime d'assurance médicaments, mais plutôt l'ensemble de la population québécoise adulte qui devrait être considéré. De son côté, l'INESSS s'est plutôt basé sur cette population pour estimer le nombre de patients admissibles au luspatercept. La proportion de patients assurés au régime public d'assurance médicaments a été déterminée à partir des données de l'outil de recherche de l'information statistique de la RAMQ, puis appliquée lors des estimations pour le milieu ambulatoire. Cette modification augmente le nombre de patients à traiter.
- Proportion de patients n'ayant pas la délétion 5q- isolée : Selon les critères d'exclusions de l'étude MEDALIST, les patients présentant une délétion du chromosome 5q ne sont pas admissibles au traitement par le luspatercept. Ainsi, afin de s'aligner sur la population de l'étude pivot, l'INESSS ne considère pas ces patients dans l'analyse. Selon la documentation scientifique, laquelle a été validée par les experts, environ 3 % des cas de SMD présenterait la délétion 5q- isolée (Germing 2006). Cette modification diminue légèrement le nombre de patients à traiter.
- Nombre cumulatif de patients admissibles : L'INESSS prévoit que les six premiers mois de traitement se feraient en établissements de santé, alors que les cliniciens consultés estiment nécessaire de suivre les patients à l'amorce du traitement. C'est pourquoi la totalité de la population ciblée est considérée comme admissible au traitement. Selon les cliniciens consultés, lors des rendez-vous en établissement pour les transfusions sanguines ou les suivis médicaux, les patients pourront se faire administrer le luspatercept et, ainsi, limiter les déplacements. Au-delà de cette période, les patients qui auront répondu au traitement recevraient le luspatercept par le biais de leurs pharmacies communautaires et son administration serait réalisée en contexte ambulatoire. Cette modification augmente le nombre de patients à traiter.
- Persistance thérapeutique annuelle : Le fabricant estime la persistance annuelle à partir de la durée moyenne de traitement par le luspatercept, ainsi que des données de survie provenant de l'étude MEDALIST. Ces données sont basées sur le paramètre d'évaluation principale de cette dernière, soit l'indépendance transfusionnelle sur une période de 8 semaines ou plus, de la semaine 1 à 24. Cela signifie que les patients reçoivent le traitement durant [redacted] an et que par la suite, celui-ci est cessé. Pour sa part, l'INESSS considère une évaluation de la réponse à la 24e semaine de traitement, ce qui a un impact notable sur la proportion de patients qui poursuivra leur traitement durant la première année. De plus, la notion de répondant diffère de celle du fabricant, alors que l'INESSS définit la réponse initiale au traitement comme étant une réduction d'au moins 50 % du nombre de culots de globules rouges transfusés pendant une période d'au moins 16 semaines de la semaine 1 à 24 par rapport aux valeurs de base avant le début du traitement. Ainsi, selon cette indication, une proportion plus importante de patients pourra poursuivre le traitement après 24 semaines. La combinaison de ces deux modifications a pour effet global de diminuer les estimations budgétaires.

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 Reblozyl[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions de globules rouges associée à un syndrome myélodysplasique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	1 138 280 $	437 800 $	525 360 $	2 101 440 $
Nombre de personnes	13	5	6	24
RAMQ[a]	372 247 $	338 745 $	439 251 $	1 150 243 $
Nombre de personnes	10	7	9	19[b]
IMPACT NET				
Établissements	1 138 280 $	437 800 $	525 360 $	2 101 440 $
RAMQ[c]	374 031 $	340 469 $	441 491 $	1 155 991 $
Total[c]	1 512 311 $	778 269 $	966 851 $	3 257 431 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			2 042 928 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			5 050 433 $

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

b Ce nombre représente le nombre total de patients qui auront commencé le traitement par le luspatercept, que ces derniers l'aient cessé ou poursuivi.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion inférieure de patients ayant un échec ou non admissibles aux ASE (36 %), ainsi qu'une réduction relative des prises de parts de marché de 25 % du luspatercept (10, 28 et 33 %).

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion supérieure de patients ayant un échec ou non admissibles aux ASE (56 %), ainsi qu'une augmentation relative des prises de parts de marché de 25 % du luspatercept (16, 46 et 55 %).

L'impact budgétaire, sur le système de santé, de l'amorce du traitement de 24 patients est estimé à 3,3 M$ dans les 3 ans suivant l'inscription du luspatercept. La majorité de ces coûts, soit 2,1 M$, serait imputée aux établissements de santé, principalement du fait que seuls les patients qui répondent au traitement le poursuivraient en milieu ambulatoire.

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).

Impact budgétaire associé à l'usage des culots sanguins évités découlant de l'inscription de Reblozyl[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions de globules rouges associée à un syndrome myélodysplasique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT NET				
Nombre de culots évités	218	134	167	519
Établissements[a]	-77 701 $	-47 816 $	-59 770 $	-185 287 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[b]			-119 540 $
	Sur 3 ans, économies les plus élevées[c]			-292 874 $

a Ces calculs s'appuient sur l'hypothèse selon laquelle un culot de globules rouges engage des coûts d'environ 357 $ (Héma-Québec 2017-2018).

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion inférieure de patients ayant un échec ou non admissibles aux ASE (36 %), ainsi qu'une réduction relative des prises de parts de marché de 25 % du luspatercept (10, 28 et 33 %).

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion supérieure de patients ayant un échec ou non admissibles aux ASE (56 %), ainsi qu'une augmentation relative des prises de parts de marché de 25 % du luspatercept (16, 46 et 55 %).

Par ailleurs, en s'appuyant sur une réponse initiale au traitement définie par une réduction d'au moins 50 % du nombre de culots de globules rouges transfusés pendant une période d'au moins 16 semaines, des économies de l'ordre de 185 000 $ sont attendues sur le budget des établissements à la suite de l'inscription du luspatercept. Ces estimations découlent de l'hypothèse selon laquelle, sur trois ans, l'administration de 519 culots serait évitée.

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 Reblozyl[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'anémie dépendante des transfusions de globules rouges (ADT) associée à un syndrome myélodysplasique (SMD).

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

Motifs de la position unanime

- Le luspatercept est plus efficace que le placebo pour réduire les transfusions de globules rouges chez les adultes atteints d'ADT associée à un SMD.
- Bien que l'utilisation du luspatercept présente un faible potentiel d'effets indésirables sérieux, le profil d'innocuité est jugé acceptable.
- Le luspatercept, en addition aux traitements usuels, représente une option thérapeutique qui comblerait partiellement un besoin de santé important chez ces patients et qui pourrait réduire le fardeau de la maladie.
- Sur un horizon temporel de cinq ans, le luspatercept, en ajout aux traitements usuels, a un coût de traitement supérieur de 360 398 $ à celui des traitements usuels seuls, en dépit de la réduction de l'usage du nombre de culots sanguins, des visites transfusionnelles et des pertes de productivité que ces dernières occasionnent. Compte tenu de cette constatation, et en l'absence de données probantes permettant de considérer que le luspatercept

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).

augmenterait la qualité de vie des patients, ce médicament n'est pas jugé comme étant une option efficiente.

- Le sang est une ressource précieuse et limitée, dont l'utilisation doit se faire judicieusement par le système de soins. Toute réduction de l'utilisation de produits du système du sang devrait être valorisée.
- Son remboursement engendrerait des coûts de 2,1 M$ sur le budget des établissements de santé et de 1,2 M$ sur celui de la RAMQ, dans les trois premières années, pour l'amorce du traitement de 24 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du luspatercept pour le traitement de l'ADT associée à un SMD 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

À partir des présentes analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de vente garanti du luspatercept diminue le coût différentiel à 5 ans de 3 779 $. L'impact budgétaire net sur trois ans est quant à lui réduit de 32 517 $.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Arber, D.A., Orazi A, Hasserjian R et coll**. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;**127**(20):2391-405.
- **Cazzola M.** Myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2021;**383**(14):1358-74.
- **Fenaux P, Haase D, Santini V, et coll**. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol. 2020a;32(2):142-56.
- **Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et coll.** Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med 2020;382(2):140-51.
- **Forsythe A, Brandt PS, Dolph M, et coll**. Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia. ClinicoEconomics and Outcomes Research 2018;10:83-92
- **Germing U., Strupp C, Kuendgen A, et coll.** Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. Hematology J 2006;91: 1596-604.
- **Greenberg, P.L., Tuechler H, Schanz J, et coll.** Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120(12):2454-65.
- **Komrokji RS, Sekeres MA, Zeidan AM, et coll.** Longer-term red blood cell transfusion reduction in the phase 3 MEDALIST study of luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. Affiche présentée à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), may 29-31, 2020. Présentation 7518.
- **Leitch HA, Buckstein R, Zhu N, et coll.** Iron overload in myelodysplastic syndromes: Evidence based guidelines from the Canadian consortium on MDS. Leuk Res 2018;74:21-41.
- **Oliva EN, Platzbecker U, Garcia-Manero G, et coll**. Health-related quality of life outcomes in patients with myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts treated with luspatercept in the MEDALIST study. Affiche présentée à l'American Society of hematology, may 29-31, 2020. Présentation 1611.
- **Osborne RH, Lourenço R, Dalton A, et coll**. Quality of life related to oral versus subcutaneous iron chelation: a time trade-off study. Value Health 2007;10:451-6
- **Park S, Hamel JF, Toma A, et coll**. Outcome of lower-risk patients with myelodysplastic syndromes without 5q deletion after failure of erythropoiesis-stimulating agents. J Clin Oncol 2017;35(14):1591-7.
- **Platzbecker U, Fenaux, P, Adès L et coll.** Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. Blood 2019;133(10):1020-30.

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).

- **Stanworth, S.J., New HV, Apelseth TO, et coll**. Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. Lancet Haematol 2020;7(10): e756-e64.
- **Szende A., Schaefer C, Goss TF, et coll**. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. Health Qual Life Outcomes 2009;7(81).

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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).

TUKYSA[MC]

Cancer du sein localement avancé ou métastatique

Avis transmis au ministre en septembre 2021

Marque de commerce : Tukysa
Dénomination commune : Tucatinib
Fabricant : Seagen
Forme : Comprimé
Teneurs : 50 mg et 150 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 Tukysa[MC] sur la *Liste des médicaments - Établissements* pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique surexprimant le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (*human epidermal growth factor receptor-2*, HER2), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- en association avec le trastuzumab et la capécitabine pour le traitement de deuxième intention ou plus des personnes atteintes d'un cancer du sein localement avancé non résécable ou métastatique, et surexprimant le récepteur HER2 :
  - ayant reçu un traitement par le trastuzumab, le pertuzumab et le trastuzumab emtansine, pris séparément ou en association;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 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.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, 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).

pharmaciens experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les cinq aspects prévus à la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tucatinib est un inhibiteur réversible et sélectif du domaine intracellulaire de la tyrosine kinase du HER2 transmembranaire. Il inhibe l'activation des voies de signalisation *mitogen-activated protein kinases* (MAPK) et phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), qui sont couplées au HER2. Cela entraîne une inhibition de la prolifération, de la propagation et de la survie des cellules tumorales. Il s'administre par voie orale en continu.

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui vise sélectivement la portion extracellulaire du HER2. Il bloque également la transmission de signaux de croissance dans les cellules tumorales. Le trastuzumab s'administre par voie intraveineuse.

La capécitabine est un agent antinéoplasique de la classe des carbamates de fluoropyrimidine. Elle est un précurseur de la 5'-désoxy-5-fluoro-uridine (5'-DFUR). Après plusieurs transformations, la capécitabine est activée en 5-fluorouracile (5-FU) par la tumeur et possède une activité cytotoxique. Ce médicament s'administre par voie orale.

Le tucatinib est indiqué « en association avec le trastuzumab et la capécitabine pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif non résécable, localement avancé ou métastatique, y compris les patients présentant des métastases cérébrales et ayant auparavant reçu un traitement par trastuzumab, pertuzumab et trastuzumab emtansine, pris séparément ou en association ». Il est également précisé que les données cliniques soutenant l'efficacité de cette association « sont limitées aux patients ayant reçu au moins une thérapie dirigée contre HER2 dans le contexte métastatique ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Tukysa[MC] par l'INESSS, évaluation qui a débuté après l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquemment diagnostiquée (à l'exclusion des cancers de la peau autres que le mélanome) et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Canada. Le cancer du sein peut aussi toucher les hommes, mais la prévalence est beaucoup plus faible (autour de 1 % 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).

tous les cancers du sein). Selon les prévisions de la Société canadienne du cancer, 1 femme sur 8 en sera atteinte au cours de sa vie et 1 sur 33 en mourra (Société canadienne du cancer 2019 et 2021a). En 2020 au Canada, il est estimé qu'environ 27 400 nouveaux cas de cancer du sein seraient diagnostiqués et que 5 100 décès seraient enregistrés (Brenner 2020). Plus de 80 % des cas sont diagnostiqués à un stade précoce (stade I et II) étant donné notamment les efforts de dépistage, et moins de 5 % des cas le sont au stade métastatique (stade IV) (Société canadienne du cancer 2018). Le taux de survie à cinq ans des Canadiennes atteintes d'un cancer du sein, tous stades confondus, est de 88 %. Néanmoins, lorsque le cancer est diagnostiqué au stade IV, ce taux ne s'élève qu'à 22 % (Société canadienne du cancer 2021b).

La surexpression du HER2, désignée comme HER2 positif (HER2+), est présente chez 15 à 25 % des patients ayant un cancer du sein invasif (Maurer 2018) et est prédictive d'une sensibilité aux inhibiteurs du HER2. Toutefois, comparativement aux tumeurs qui ne possèdent pas cette surexpression, elle est associée à une forme plus agressive de la maladie, à des taux de récidive plus élevés et à des métastases cérébrales plus fréquentes (21 à 50 % des patients). Ainsi, le pronostic de survie est plus sombre (Clayton 2004, Maurer, Vrbic 2013). Le cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique est généralement incurable et son traitement, à visée palliative, a pour objectif de réduire les symptômes liés à la maladie, retarder la progression du cancer et prolonger la survie. Les options de traitements systémiques incluent la thérapie biologique ciblée inhibant le HER2, la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Le choix de l'une ou l'autre de ces options est guidé principalement par la présence de certaines caractéristiques liées à la maladie ou au patient (Cardoso 2020, NCCN 2021).

Actuellement, le traitement de première intention privilégié pour le cancer du sein HER2+ au stade localement avancé ou métastatique est composé de trastuzumab et de pertuzumab, anticorps ciblant le HER2, en association avec une taxane (docetaxel ou paclitaxel). Lorsque la maladie est réfractaire ou récidivante, le trastuzumab emtansine (T-DM1) est généralement recommandé en deuxième intention de traitement (Cardoso, Giordano 2018, INESSS 2020, NCCN). Il est à noter que certaines de ces thérapies sont parfois administrées à des stades précoces, c'est-à-dire avant la progression au stade métastatique, et l'algorithme de traitement peut s'en trouver modifié. En troisième intention de traitement, les associations lapatinib/capécitabine ou trastuzumab/chimiothérapie, dont la capécitabine ou la vinorelbine, sont parmi les options possibles au Québec (INESSS). L'accès à d'autres traitements par le biais de programmes d'accès compassionnel des fabricants ou de protocoles de recherche est également possible. Autrement, certains patients sont dirigés vers les meilleurs soins de soutien.

Besoin de santé

Malgré les avancés qu'ont permis l'utilisation des inhibiteurs de HER2, le pronostic demeure sombre pour les patients atteints d'un cancer du sein HER2+, localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé après des traitements de première et deuxième intentions. Non seulement l'évolution de la maladie est associée à une augmentation de la mortalité, elle est souvent accompagnée d'une détérioration de la qualité de vie des patients. Plusieurs options thérapeutiques sont disponibles en troisième intention. Toutefois, elles présentent une efficacité limitée, notamment lors d'une progression au système nerveux central (SNC), et les preuves de leur efficacité après l'utilisation du pertuzumab et du T-DM1 sont pratiquement inexistantes puisqu'elles ont été étudiées avant l'arrivée de ces agents (Baez Vallecillo 2019). De plus, elles sont parfois associées à une toxicité considérable.

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 les patients qui reçoivent le T-DM1 pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce et qui présentent une récidive hâtive ou un échec de ce traitement, le T-DM1 n'est plus une option de traitement en deuxième intention au stade métastatique. Dans cette situation, comme en troisième intention, les options thérapeutiques disponibles présentent une efficacité limitée et les preuves de leur efficacité après cette utilisation du T-DM1 sont peu abondantes.

Ainsi, il existe un besoin de santé important pour les patients dont la maladie est réfractaire ou récidivante et ayant reçu auparavant le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1, particulièrement chez les patients ayant développé des métastases cérébrales. Des traitements novateurs sont souhaités et ceux-ci devraient prolonger la vie, présenter un profil de toxicité acceptable et permettre le maintien de la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude HER2CLIMB (Murthy 2020) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une analyse de sous-groupes (Lin 2020), des données de qualité de vie (Mueller 2021) et une affiche sur des données actualisées à plus de deux ans (Curigliano 2021) ont également été considérées. Finalement, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte non publiée.

<u>Étude HER2CLIMB</u>

Il s'agit d'un essai de phase II, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ajout du tucatinib ou du placebo à l'association trastuzumab/capécitabine. Cette étude a été réalisée sur 612 adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique surexprimant le HER2. Pour être admis, les patients devaient avoir reçu préalablement le pertuzumab, le trastuzumab et le T-DM1, présenter une progression ou une intolérance lors du dernier traitement systémique au stade localement avancé ou métastatique et présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. Les sujets ayant des métastases cérébrales traitées (stables ou actives) ou non traitées étaient aussi admissibles. Parmi les critères d'exclusion, notons l'exposition à la capécitabine en contexte métastatique et la présence de métastases leptoméningées. La répartition aléatoire (2:1) a été effectuée par stratification selon la région géographique, le statut fonctionnel selon l'ECOG et la présence ou un historique de métastases cérébrales. Les sujets ont été répartis en deux groupes pour recevoir les traitements suivants :

- le tucatinib ou le placebo par voie orale à la dose de 300 mg deux fois par jour en continu et;
- le trastuzumab par voie intraveineuse à la dose de 6 mg/kg (dose initiale de 8 mg/kg) ou par voie sous-cutanée à la dose de 600 mg, le jour 1 de chaque cycle et;
- la capécitabine par voie orale à la dose de 1000 mg/m^2 deux fois par jour, les jours 1 à 14 de chaque cycle.

Les traitements étaient administrés en cycles de 21 jours, 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. Le *crossover* n'était pas permis lors de la progression.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression (SSP), évalué par un comité indépendant selon les critères d'évaluation RECIST version 1.1, auprès des 480 premiers patients inclus dans l'étude. Les paramètres d'évaluation secondaires incluent la survie globale (SG), la survie sans progression parmi

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 patients atteints de métastases cérébrales (SSP_{SNC}) et la réponse tumorale objective (RTO) parmi les patients ayant une maladie mesurable. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires ont été testés selon une approche hiérarchisée, avec un seuil de signification prédéterminé selon la méthode de Lan-DeMets O'Brien-Fleming. Trois analyses étaient prévues au protocole, dont une analyse principale qui représentait l'évaluation finale de la SSP. Les principaux résultats, obtenus en intention de traiter (ITT) lors de l'analyse principale, soit après un suivi médian de 14 mois pour la population totale, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude HER2CLIMB (Murthy 2020)

Paramètre d'efficacité[a]	Tucatinib/trastuzumab/ capécitabine	Placebo/trastuzumab/ capécitabine	RRI (IC95 %), valeur p
Survie médiane sans progression[b]	7,8 mois	5,6 mois	0,54 (0,42 à 0,71) p < 0,001[c]
Survie médiane globale estimée[d]	21,9 mois	17,4 mois	0,66 (0,50 à 0,88) p = 0,005[e]
Survie médiane sans progression chez les patients avec métastases cérébrales[f]	7,6 mois	5,4 mois	0,48 (0,34 à 0,69) p < 0,001[g]
Réponse tumorale objective[h,i]	40,6 %	22,8 %	p = 0,00008[c]
Durée médiane de la réponse[j]	8,3 mois	6,3 mois	nd[k]

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

a Paramètre évalué selon le comité indépendant (sauf pour la survie globale), après un suivi médian de 14 mois pour la population totale, stratifiés selon la présence/histoire de métastases cérébrales, l'ECOG et la région géographique.
b Évaluée sur 320 sujets (tucatinib/trastuzumab/capécitabine) et 160 sujets (placebo/trastuzumab/capécitabine).
c Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,05.
d Évaluée sur 410 sujets (tucatinib/trastuzumab/capécitabine) et 202 sujets (placebo/trastuzumab/capécitabine).
e Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,0074.
f Évaluée sur 198 sujets (tucatinib/trastuzumab/capécitabine) et 93 sujets (placebo/trastuzumab/capécitabine).
g Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,0080.
h Pourcentage de patients qui ont une réponse tumorale complète ou partielle selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).
i Évaluée sur 340 sujets (tucatinib/trastuzumab/capécitabine) et 171 sujets (placebo/trastuzumab/capécitabine) ayant une maladie mesurable.
j Parmi les patients ayant atteint une réponse confirmée dans la population ITT-SG (n = 142 pour le groupe tucatinib et n = 39 pour le groupe placebo).
k Absence d'analyse statistique, car il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses pour ce paramètre.

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique, qui s'apparente à celle d'une étude de phase III.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- L'étude inclut un nombre suffisant de sujets selon le plan statistique préétabli, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents. Selon les experts consultés, le statut de performance selon l'ECOG et la présence de métastases cérébrales sont des facteurs pronostiques très importants.
- Dans l'ensemble, les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes. De l'avis des experts, les quelques légers déséquilibres observés, notamment 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).

regard du stade de la maladie au moment du diagnostic, sont peu susceptibles d'influencer les résultats.

- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent, car il permet de bien caractériser les bénéfices potentiels d'un nouveau médicament en limitant la contamination par les traitements subséquents.
- Le plan statistique est bien détaillé et jugé adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.
- La durée de suivi médian de 14,0 mois pour la survie globale est somme toute acceptable pour un traitement administré majoritairement en troisième intention métastatique.

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

- L'association placebo/trastuzumab/capécitabine est considérée comme un bon comparateur, puisqu'il s'agit d'un traitement fréquemment administré au Québec pour cette population, à ce stade de la maladie.
- Les examens radiologiques, dont l'imagerie cérébrale par résonance magnétique, sont plus fréquents que ce qui est fait en pratique habituellement, mais adéquats dans un contexte d'étude clinique. Selon les experts, aucun changement n'est envisagé pour le suivi de ces patients actuellement.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats. La nécessité d'avoir reçu le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1 comme traitements précédents en fait une étude contemporaine, puisqu'ils sont largement utilisés dans la pratique actuelle, selon les experts. L'inclusion de patients ayant des métastases cérébrales, comme le préconisent divers groupes d'experts dans le domaine ces dernières années (FDA 2019, Lin 2017), est aussi appréciée.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 54 ans, 99,2 % sont des femmes et un peu plus de la moitié ont un statut de performance selon l'ECOG de 1 (51,3 %). Plusieurs sujets présentaient des métastases cérébrales (47,5 %). Il est à noter que les patients ont reçu les médicaments de l'étude en deuxième intention de traitement ou plus, dont la plus grande proportion en troisième intention.
- La population étudiée est considérée comme étant représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.

Efficacité

Les résultats obtenus lors de l'analyse principale démontrent que l'ajout du tucatinib à l'association trastuzumab/capécitabine prolonge de 2,2, de 4,5 et de 2,2 mois la SSP, la SG et la SSP_{SNC} des patients atteints d'un cancer du sein HER2+ localement avancé ou métastatique. Ces gains sont statistiquement significatifs et jugés cliniquement importants. De plus, les analyses de sous-groupes sont aussi en faveur du tucatinib. Notons que lors de cette même analyse, près du double des patients du groupe tucatinib ont obtenu une RTO par rapport aux patients du groupe placebo. Cette réponse accrue a été jugée significative, puisqu'elle se traduit souvent par une amélioration clinique de la condition des patients.

Innocuité

Les effets indésirables de tous grades sont similaires entre les groupes (99,3 % pour l'association avec le tucatinib contre 97,0 % pour celle avec le placebo). Ceux étant le plus souvent rencontrés dans le groupe tucatinib sont la diarrhée (80,9 % contre 53,3 %), l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) (63,4 % contre 52,8 %), les nausées (58,4 % contre 43,7 %), la fatigue (45,0 % contre 43,1 %), l'élévation des transaminases hépatiques ou de la bilirubine (39,4 % contre 22,8 %) et les vomissements (35,9 % contre

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).

25,4 %). Les effets indésirables de grade 3 ou plus ont été observés plus fréquemment dans le groupe tucatinib (55,2 % contre 48,7 %). Ceux-ci étaient principalement l'EPP (13,1 % contre 9,1 %) et la diarrhée (12,9 % contre 8,6 %). De plus, les effets indésirables ont mené à une modification de la dose pour 54,5 % des sujets du groupe tucatinib et pour 41,1 % de ceux du groupe placebo. Le pourcentage de patients qui ont dû cesser le traitement en raison d'effets indésirables, est également plus élevé dans le groupe tucatinib (5,7 % contre 3,0 %), mais cette situation demeure peu fréquente. Globalement, les cliniciens consultés sont d'avis que les effets indésirables du tucatinib peuvent être pris en charge rapidement et efficacement par une interruption temporaire ou une réduction de dose, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence. L'INESSS considère que le profil d'innocuité du tucatinib en association avec le trastuzumab et la capécitabine est acceptable pour un traitement à ce stade de la maladie, compte tenu des bénéfices additionnels démontrés.

Réponse intracrânienne

Une analyse *post hoc*, basée sur les évaluations des investigateurs, a été réalisée. L'objectif était d'évaluer l'efficacité intracrânienne et la survie des patients avec métastases cérébrales de l'étude HER2CLIMB (Lin). Dans l'ensemble, l'ajout du tucatinib à l'association trastuzumab/capécitabine suggère un bénéfice de 5,7 mois sur la survie sans progression intracrânienne où seulement la progression intracrânienne et le décès de toute cause étaient considérés comme des événements. Un bénéfice similaire semble être observé pour la SG avec une différence de 6,1 mois en faveur du tucatinib. La RTO intracrânienne a été plus fréquente dans le groupe tucatinib (47,3 % contre 20,0 %). Bien que ces données demeurent exploratoires, l'INESSS considère que le tucatinib possède une efficacité intracrânienne dont l'ampleur de l'effet reste à préciser.

Qualité de vie

Une analyse de la qualité de vie a été effectuée (Mueller) au cours de l'étude HERCLIMB. Celle-ci a été évaluée à l'aide du questionnaire EQ-5D à cinq niveaux, outil validé. Notons toutefois que l'INESSS juge que ce dernier est trop général pour déceler les impacts d'un nouveau traitement sur la qualité de vie; l'ajout d'un questionnaire de qualité de vie spécifique au cancer du sein aurait été souhaitable. Cette évaluation a été ajoutée lors du septième amendement du protocole, alors que 40,5 % du recrutement avait déjà eu lieu. Par conséquent, le taux de participation à cette évaluation est faible. De plus, aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha n'a été prévue au protocole pour ces analyses; elles donc sont exploratoires. Rappelons toutefois que l'étude HER2CLIMB a été réalisée à double insu, ce qui limite l'introduction de biais pour l'évaluation de ce paramètre subjectif. De façon générale, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes, et l'ajout du tucatinib à l'association trastuzumab/capécitabine ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients. Bien qu'aucune conclusion formelle ne puisse être tirée de ces résultats en raison des limites importantes mentionnées, selon l'expérience des cliniciens consultés, l'efficacité du tucatinib, couplée à sa tolérance acceptable, laisse supposer que ce traitement n'aura que peu ou pas d'impact sur le bien-être des patients.

Mise à jour des données

Des données actualisées, avec un suivi supplémentaire de 15,6 mois, ont été considérées (Curigliano). Elles portent sur la SSP, la SG et l'innocuité. Cependant, ces données sont moins robustes que celles de l'analyse principale, notamment puisqu'elles proviennent de l'évaluation des investigateurs. Également, étant donné que près de 13 % des patients du groupe placebo ont reçu le tucatinib lorsque l'insu a été

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).

levé (*crossover*), les résultats de SG sont jugés conservateurs. La SSP médiane est de 7,6 mois pour les patients traités par l'association avec le tucatinib et de 4,9 mois pour les sujets du groupe placebo (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,57; intervalle de confiance à 95 % de 0,47 à 0,70) et la SG médiane est de 24,7 mois et 19,2 mois, respectivement (RRI 0,73 [IC95 % 0,59 à 0,90]). Le profil d'innocuité demeure similaire malgré une exposition plus longue. Globalement, ces résultats corroborent ceux de l'analyse principale.

Comparaison indirecte

Le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau non publiée ayant pour but d'évaluer l'efficacité de l'association tucatinib/trastuzumab/capécitabine par rapport aux autres traitements utilisés en cancer du sein localement avancé ou métastatique surexprimant le HER2, dont le TDM-1. Elle n'a pas été jugée utile pour l'évaluation du dossier, puisque le comparateur de l'étude HER2CLIMB est un comparateur adéquat pour tous les patients en troisième intention de traitement ou plus, ainsi que pour les patients en deuxième intention qui ne recevraient pas le T-DM1.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du tucatinib, l'INESSS a reçu un sondage distribué par l'organisme Réseau canadien du cancer du sein. Réalisé initialement en 2012 et répété en 2017, celui-ci a été mené auprès d'adultes atteints d'un cancer du sein métastatique et de membres de leur famille. La plupart des patients avaient reçu ou recevaient notamment des traitements de chimiothérapie et deux répondants ont reçu le tucatinib, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, à la suite d'autres traitements.

De façon générale, les patients atteints d'un cancer du sein métastatique témoignent de conséquences importantes de la maladie dans de nombreuses sphères de leur vie. Sur le plan physique, la fatigue, l'insomnie et la douleur, sont des symptômes qui ont un impact direct sur leur qualité de vie. Des conséquences sur le plan social ont également été rapportées, se traduisant par des restrictions sur différents aspects comme l'emploi, la capacité de s'occuper des enfants et des personnes à charge, et leur capacité de participer de manière significative à des activités avec leurs proches ou dans leur communauté. Les répondants ont indiqué que les facteurs clés qui influencent leur décision d'opter ou non pour un traitement sont son efficacité, ses effets indésirables, son impact sur le maintien de la qualité de vie, son accessibilité et les coûts qui y sont liés. Deux répondants ayant reçu le tucatinib ont exprimé leur satisfaction personnelle à l'égard de ce traitement, puisqu'il s'était révélé efficace sans avoir entraîné d'effets indésirables majeurs. Ces patients étaient reconnaissants d'avoir pu bénéficier du tucatinib en ajout à l'association trastuzumab/capécitabine et, dans l'ensemble, leur expérience de ce médicament a été positive.

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.

Les cliniciens consultés considèrent que les bénéfices démontrés par l'ajout du tucatinib au trastuzumab et à la capécitabine sont très intéressants, et ce, malgré la toxicité additionnelle. Toutefois, certaines situations cliniques ont soulevé une question lors de l'évaluation du dossier, quant à la possibilité d'extrapoler ou non les résultats à celles-ci. Comme mentionné précédemment, les patients devaient avoir reçu le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1 et un traitement systémique au stade localement

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).

avancé non résécable ou métastatique pour être inclus dans l'étude HER2CLIMB, prérequis figurant également dans l'indication octroyée par Santé Canada. Ainsi, si un patient n'a pas reçu un des agents en raison d'une contre-indication ou d'un choix de traitement différent, l'association avec le tucatinib ne pourrait être considérée. De plus, pour les patients qui auraient une récidive métastatique précoce après avoir reçu le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1 à un stade précoce, l'association avec le tucatinib en première intention ne pourrait être envisagée. Or, puisqu'aucune donnée étayant l'efficacité ou l'innocuité du tucatinib pour ces utilisations n'est disponible, les cliniciens sont d'avis qu'il serait préférable de ne pas extrapoler les résultats obtenus dans l'essai HER2CLIMB à ces autres circonstances. De plus, à ce jour, aucune ligne directrice n'aborde ces situations. Les cliniciens jugent qu'il serait prématuré actuellement d'envisager une telle pratique. Ils soulignent également que ces situations seraient exceptionnelles.

Tous ces éléments font que l'association tucatinib/trastuzumab/capécitabine deviendra, selon eux, le nouveau standard de traitement pour les patients en troisième intention, après l'utilisation du trastuzumab, du pertuzumab et du T-DM1. Quoique beaucoup moins fréquente, une utilisation en deuxième intention demeure également possible pour les patients ayant reçu le T-DM1 au stade adjuvant et ayant progressé après une première intention au stade métastatique composée de pertuzumab, trastuzumab et d'une taxane. La combinaison tucatinib/trastuzumab/capécitabine comblerait un besoin de santé jugé important, particulièrement pour les patients qui présentent des métastases cérébrales. En effet, les cliniciens consultés étaient d'avis que les résultats de l'étude HER2CLIMB sont cliniquement significatifs, et que l'ajout du tucatinib à l'association trastuzumab/capécitabine présente un intérêt majeur pour les sujets ayant des métastases cérébrales.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Le cancer du sein HER2+ métastatique est un cancer très fréquent chez la femme et affecte plus rarement les hommes. Le pronostic est sombre, particulièrement pour les personnes dont la maladie progresse après les traitements de première et deuxième intentions.
- Les options thérapeutiques disponibles en deuxième intention, lorsque le T-DM1 ne peut être administré à nouveau, ou en troisième intention ont une efficacité limitée, notamment lors d'une progression au système nerveux central, et les preuves de leur efficacité après l'utilisation de trastuzumab, de pertuzumab et de T-DM1 sont pratiquement inexistantes.
- Bien que le besoin de santé soit partiellement comblé, il existe un besoin de traitements dotés d'un mécanisme d'action différent, présentant un profil d'innocuité favorable, qui retardent la progression de la maladie et qui augmentent la survie par rapport aux traitements utilisés actuellement à ce stade de la maladie. Ce besoin est encore plus grand pour les patients avec métastases cérébrales.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité du tucatinib, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, repose sur l'étude pivot HER2CLIMB, qui est de bonne qualité méthodologique.
- Les résultats d'efficacité sur la population en intention de traiter montrent une diminution du risque de progression de la maladie de 46 % et de risque de décès de 34 %, comparativement à l'association trastuzumab/capécitabine. Une diminution de 52 % du risque de progression de la maladie a également été démontrée chez les patients avec métastases cérébrales.

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'ajout du tucatinib à l'association trastuzumab/capécitabine occasionne davantage d'effets indésirables de grade 3 ou plus, dont la diarrhée, l'EPP et l'augmentation des transaminases.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité de la mise à jour avec un suivi médian de 29,6 mois pour la population totale corroborent ceux obtenus lors de l'analyse principale (suivi médian de 14 mois).
- Une analyse *post hoc* révèle que le tucatinib possède une efficacité intracrânienne.
- L'analyse de qualité de vie présente des limites importantes et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée. Toutefois, l'expérience des cliniciens consultés semble suggérer que ce traitement n'aura que peu ou pas d'impact sur le bien-être des patients.
- Selon les cliniciens consultés, l'association tucatinib/trastuzumab/capécitabine représenterait le nouveau standard de traitement en troisième intention, après l'utilisation du trastuzumab, du pertuzumab et du T-DM1, et pourrait être utilisée en deuxième intention dans une moindre mesure.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du tucatinib est reconnue pour le traitement de deuxième intention ou plus du cancer du sein non résécable, localement avancé ou métastatique, et surexprimant le HER2, chez les patients ayant reçu préalablement le trastuzumab, le pertuzumab et le trastuzumab emtansine (T-DM1).

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude HER2CLIMB, jugée de bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître des bénéfices cliniques de l'ajout du tucatinib au trastuzumab et à la capécitabine en deuxième intention ou plus.
- L'association tucatinib/trastuzumab/capécitabine améliore de façon statistiquement et cliniquement significative la survie globale et la survie sans progression des patients, par rapport à l'association placebo/trastuzumab/capécitabine.
- Cette association procure également des bénéfices statistiquement et cliniquement significatifs pour les patients atteints de métastases cérébrales.
- L'association tucatinib/trastuzumab/capécitabine est associée à une toxicité plus importante que celle de l'association placebo/trastuzumab/capécitabine, notamment en ce qui concerne la diarrhée, l'érythrodysesthésie palmo-plantaire et l'augmentation des transaminases hépatiques. Cependant, ces effets indésirables sont bien connus des cliniciens et peuvent être pris en charge rapidement afin d'en diminuer la fréquence et l'intensité. Le profil d'innocuité est jugé acceptable à ce stade de la maladie compte tenu des bénéfices additionnels démontrés.
- Considérant l'expérience de soins et la pratique clinique des experts consultés, les membres sont d'avis que l'association avec le tucatinib ne semble pas altérer la qualité de vie en comparaison de l'association trastuzumab/capécitabine.
- Le tucatinib constitue une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement de deuxième intention ou plus du cancer du sein localement avancé ou métastatique surexprimant le HER2, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, chez les patients préalablement traités par le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1.

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 soumis d'un flacon contenant 60 comprimés de 50 ou 150 mg de tucatinib est de 3 610 et 7 170 $, respectivement. Le coût d'acquisition pour chaque cycle standardisé de 21 jours de traitement à la dose recommandée de 300 mg deux fois par jour est de 10 038 $. Il s'ajoute à celui de l'association trastuzumab/capécitabine (2 012 $ le premier cycle et 1 546 $ les cycles subséquents). Son coût total est ainsi supérieur à celui de l'association trastuzumab/capécitabine seule. Ces coûts sont calculés pour une personne ayant un poids de 69 kg et une surface corporelle de 1,72 m^2, et incluent les pertes de médicament selon la durée de stabilité du médicament, le cas échéant. L'INESSS note que le prix par milligramme n'étant pas proportionnel entre les teneurs du tucatinib, une diminution de dose ne se traduit pas forcément par une diminution des coûts.

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 l'association tucatinib/trastuzumab/capécitabine comparativement à l'association trastuzumab/capécitabine ainsi qu'à d'autres options thérapeutiques utilisées pour le traitement des personnes ayant un cancer du sein de deuxième intention ou plus localement avancé ou métastatique surexprimant le HER2, et ayant reçu préalablement le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la SSP de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour l'ensemble des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude HER2CLIMB ainsi que celles d'une méta-analyse en réseau non publiée pour les autres comparaisons;
- retient des valeurs d'utilités estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D à cinq niveaux provenant de l'étude HER2CLIMB;
- est réalisée selon la perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, du suivi médical, des traitements subséquents, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables ainsi que les coûts indirects exprimés en termes de pertes de productivité.

Selon le fabricant, le RCUI de l'association tucatinib/trastuzumab/capécitabine par rapport à l'association trastuzumab/capécitabine est estimé à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, la probabilité que son RCUI soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] %. Pour les autres comparaisons, le ratio varie de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, après la consultation d'experts, il a été jugé que le comparateur le plus pertinent pour l'analyse était l'association trastuzumab/capécitabine. À cette intention, les régimes à base de trastuzumab constituent un standard de soin; l'association lapatinib/capécitabine est plutôt réservée aux cas particuliers, comme une atteinte au niveau du SNC ou l'absence de réponse à un tel régime. Quant au T-DM1, il constitue un comparateur de second plan du fait que la séquence de traitements reçus au préalable représente des cas de figure peu fréquents. Ainsi, les données de l'étude HER2CLIMB permettant une comparaison directe avec le traitement représentant le standard de soin dans la pratique québécoise sont retenues

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 l'analyse de l'Institut. Par ailleurs, il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- Efficacité comparative et SG : Dans l'analyse de base du fabricant, l'efficacité relative des traitements repose sur les résultats de la méta-analyse en réseau précitée. Comme mentionné précédemment, puisque l'INESSS retient l'association trastuzumab/capécitabine comme étant le comparateur pertinent pour l'analyse, seules les données de l'étude HER2CLIMB ont été retenues pour informer de l'efficacité comparative entre les traitements. Afin d'extrapoler les résultats d'efficacité des thérapies au-delà de la période d'observation de l'étude pivot, diverses distributions paramétriques ont été explorées. La distribution Weibull proposée par le fabricant comportait une bonne correspondance statistique et visuelle et a été jugée plausible par les experts consultés. En analyse de sensibilité, deux autres distributions tout aussi valables ont été retenues afin d'explorer l'incertitude quant à l'efficacité à long terme des traitements.
- Temps sous traitement : Le fabricant estime indirectement le temps sous traitement à l'aide de la SSP médiane des différents traitements. L'INESSS, quant à lui, l'estime directement à partir des données de temps sous traitement tirées de l'étude HER2CLIMB. Cette méthode est jugée plus adéquate, puisqu'elle permet une estimation des coûts de traitements plus précise.
- Valeurs d'utilité : Celles retenues par le fabricant sont tirées de l'étude HER2CLIMB et évoluent en fonction du nombre de cycles de traitement reçus. Par ailleurs, l'évaluation de la qualité de vie au sein de l'étude pivot n'a été réalisée que chez un nombre restreint de patients. Quant à l'INESSS, il retient des valeurs d'utilité propres aux états de santé de SSP et de survie après la progression, qui sont indépendantes du nombre de cycles de traitements reçus. Ces valeurs sont tirées d'évaluations antérieures réalisées par l'Institut et recoupent celles repérées dans la documentation scientifique.
- Traitements subséquents : La capécitabine a été considérée par le fabricant comme étant le traitement subséquent de choix à la progression de la maladie pour une majorité (65 %) de patients. Pour les autres, les meilleurs soins de soutien seraient envisagés. Selon les experts consultés, à la progression, le tucatinib et la capécitabine seraient cessés. Toutefois, le trastuzumab demeurerait comme traitement de fond chez la quasi-totalité des patients; à celui-ci s'ajouterait une autre chimiothérapie, telle la vinorelbine. L'INESSS utilise plutôt ce schéma dans l'état de santé de survie après la progression, et ce, jusqu'au décès.

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'association tucatinib/trastuzumab/capécitabine à l'association trastuzumab/capécitabine pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique surexprimant le HER2

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT (ANALYSE DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Efficacité comparative et survie globale				
a) Distribution Weibull	0,49	0,41	110 319	268 303
b) Distribution Gompertz	0,38	0,33	108 539	333 837
c) Distribution Stratified Weibull	0,64	0,52	112 782	217 400
2. Temps sous traitement	0,49	0,41	168 704	410 300
3. Valeurs d'utilité	0,49	0,39	110 319	283 309
4. Traitements subséquents	0,49	0,41	110 858	269 615
SCÉNARIO DE BASE (ANALYSE DÉTERMINISTE)				
1a+2+3+4	0,49	0,39	169 470	435 215[b]
BORNE INFÉRIEURE				
1c+2+3+4	0,64	0,47	173 978	373 359
BORNE SUPÉRIEURE				
1b+2+3+4	0,38	0,32	160 626	498 480
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est nulle 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; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

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

b La perspective de l'analyse a un faible impact sur les résultats. Selon celle du MSSS, le RCUI serait de 424 143 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable serait de 435 215 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est nulle. Un prix inférieur de 86 % et de 97 % générerait des RCUI de 50 000 et de 100 000 $/QALY gagné, respectivement.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du tucatinib en association avec le trastuzumab et la capécitabine pour le traitement de deuxième intention ou plus des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique surexprimant le HER2, et ayant reçu préalablement le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1. 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.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Fabricant**	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de cas atteints du cancer du sein au Québec	[redacted]	s. o.
Nombre annuel de nouveaux cas de cancer du sein au	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.

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).

Québec (sur 3 ans)		
Proportion de cancer du sein HER2+	[redacted] %	s. o.
Proportion de cancer du sein HER2+ aux stades : I à III IV	 [redacted] % [redacted] %	s. o.
Proportion de cancer du sein aux stades I à III qui vont progresser vers un stade métastatique	[redacted] %	s. o.
Proportion de patients recevant un traitement de 2e intention du stade métastatique	[redacted] %	6 %
Nombre de fioles de T-DM1 reçues au préalable (sur 3 ans)[a] Fiole de 100 mg Fiole de 160 mg	s. o.	 4 450, 5 057 et 5 665 2 347, 2 669 et 2 992
Nombre de fioles de T-DM1 par administration[b]	s. o.	3 fioles de 100 mg ou 1 fiole de 100 mg et 1 fiole de 160 mg
Nombre médian d'administrations[c]	s. o.	11 administrations
Proportion de patients recevant un traitement de 3e intention[d]	[redacted] %	73 %
Couverture d'assurance médicaments des patients	[redacted] %, régime public d'assurance médicaments	100 %, établissements de santé
Nombre de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans) En 2e intention En 3e intention	 [redacted], [redacted] et [redacted] [redacted], [redacted] et [redacted]	 12, 14 et 16 205, 233 et 261
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du tucatinib, en association (sur 3 ans) 2e intention 3e intention	 [redacted], [redacted] et [redacted] % [redacted], [redacted] et [redacted] %	 70, 80 et 90 % 70, 80 et 90 %
Principale provenance de ces parts de marché en 2e intention	T-DM1	Trastuzumab/ capécitabine
Principale provenance de ces parts de marché en 3e intention	Trastuzumab/ capécitabine et lapatinib/capécitabine	Trastuzumab/ capécitabine
Intégration des patients dans l'analyse	En début d'année	Intégration graduelle au cours de l'année
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Coût moyen par personne traitée[e] par Tucatinib/trastuzumab/capécitabine T-DM1 Trastuzumab/capécitabine Lapatinib/capécitabine	 [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $ [redacted] $	 163 115 $ s. o. 12 648 $ s. o.

HER2 : *Human epidermal growth factor receptor 2*; s. o. : Sans objet; T-DM1 : Trastuzumab emtansine.

a Ces nombres sont extrapolés à partir des données de vente de trastuzumab emtansine de la base de données *Canadian Drugstore and Hospital* (CDH) d'IQVIA[MC] de 2017 à 2020.

b Cette estimation est réalisée en considérant un poids corporel moyen de 69 kg ainsi que des pertes en médicaments, le cas échéant.

c Cette estimation est réalisée en considérant une durée de traitement médiane de 7,6 mois, telle qu'observée dans l'étude EMILIA (Verma 2012).

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	Les estimations du fabricant prennent pour base les patients recevant un traitement de 1re intention pour un stade métastatique, tandis que les estimations de l'INESSS prennent pour base les patients recevant un traitement de 2e intention.
e	Le fabricant calcule le coût moyen de traitement à partir de la survie sans progression médiane des traitements, mesurée notamment dans l'étude HER2CLIMB, alors que l'INESSS se base sur le temps moyen avant la cessation du traitement, tiré de son analyse pharmacoéconomique.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Cela s'explique notamment par le fait que les sources de données épidémiologiques sont jugées pertinentes. Toutefois, le nombre de patients estimé selon cette approche semble peu plausible au regard des données de ventes consultées par l'Institut. Ainsi, il adopte plutôt une approche reposant sur les données de ventes de TDM-1 tirées d'IQVIA[MC]. Celles-ci ont permis d'estimer le nombre de patients admissible suivant cet usage, soit en deuxième ou troisième intention de traitement. L'INESSS a apporté un ensemble de modifications et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patients recevant un traitement de troisième intention : Selon l'analyse du fabricant, environ [redacted] des patients recevant un traitement de première intention seront éventuellement admissibles à un traitement de troisième intention. Pour estimer ce paramètre, l'INESSS retient plutôt les données de l'étude EMILIA (Verma 2012) portant sur le T-DM1 administré suivant un traitement à base de trastuzumab. Selon ces données, trois quarts des patients ayant reçu un traitement de deuxième intention recevront un traitement de troisième intention.
- Couverture d'assurance médicaments : Le fabricant suppose que [redacted] % des patients seront couverts par le régime public d'assurance médicaments. Toutefois, compte tenu du fait que le tucatinib s'associe à un traitement qui s'administre par voie intraveineuse et en raison de la circulaire 2000-028 (MSSS 2000), les établissements de santé ont la responsabilité d'en assumer les frais. L'INESSS suppose donc que 100 % des patients seraient couverts.
- Coût moyen des traitements : Le fabricant l'estime à partir de la durée médiane de SSP de l'étude HER2CLIMB. L'INESSS l'estime plutôt à partir des données de durée de traitement de cette même étude. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Parts de marché : Selon l'analyse du fabricant, l'association tucatinib/trastuzumab/capécitabine s'approprierait [redacted], [redacted] et [redacted] % du marché en deuxième intention et [redacted], [redacted] et [redacted] % du marché en troisième intention sur un horizon de trois ans. Selon les experts consultés par l'INESSS, ces parts de marché seraient grandement sous-estimées, notamment en raison du gain démontré de SG et du fait de la toxicité additionnelle, connue des cliniciens, de l'ajout du tucatinib à l'association trastuzumab/capécitabine. Ainsi, la grande majorité des patients recevant l'association trastuzumab/capécitabine recevrait à terme le tucatinib. Des parts de marché de 70, 80 et 90 % sur trois ans ont plutôt été retenues, indépendamment de l'intention de traitement. Ces modifications augmentent le nombre de patients traités et, donc, l'impact budgétaire.
- Provenance des parts de marché : Selon l'analyse du fabricant, en deuxième intention du stade métastatique, les parts de marchés proviendraient du T-DM1. Selon les experts consultés par l'INESSS, les patients qui reçoivent le T-DM1 sont issus d'une population différente de ceux qui recevraient le tucatinib, en raison des différentes séquences de traitements reçus au préalable. Ces patients continueraient donc de recevoir le T-DM1 advenant l'inscription du tucatinib. Les parts de marché proviendraient plutôt des patients qui reçoivent le trastuzumab/capécitabine en deuxième

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).

et troisième intention de traitement au stade métastatique. Cette modification augmente l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription du tucatinib sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de deuxième intention ou plus des personnes atteintes d'un cancer du sein localement avancé non résécable ou métastatique, et surexprimant le HER2 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	11 670 764 $	25 435 965 $	36 655 626 $	73 762 355 $
Nombre de personnes	152	282	389	597[a]
IMPACT NET				
Établissements	10 477 526 $	23 275 094 $	33 806 849 $	67 559 469 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[b]			34 653 878 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[c]			107 561 521 $

HER2 : *Human epidermal growth factor receptor 2*; T-DM1 : Trastuzumab emtansine.

a Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction relative de 25 % des prises de parts de marché du médicament évalué (53, 60 et 68 %), d'une réduction relative de 25 % du nombre de patients admissibles à un traitement de deuxième ou troisième intention au stade métastatique (163, 185 et 208) ainsi que d'une intensité relative de la dose de 88,5 %.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation du nombre de patients admissibles au traitement (345, 393 et 440). Cette augmentation résulte de l'estimation du nombre de patients traités en deuxième intention par le T-DM1 après modification de la durée moyenne de traitement estimée (cinq mois), ainsi que de la réduction des pertes par le regroupement des personnes dans une même journée.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 67,5 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années suivant l'inscription du tucatinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 199 personnes en moyenne seraient traitées chaque année, pour atteindre 597 patients à terme.

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

L'inscription du tucatinib, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 22 519 823 $ pour le traitement de 597 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. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. Le remboursement de ce médicament leur imposerait un fardeau économique supplémentaire qui pourrait être de plus en plus difficile à gérer.

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 de Tukysa^MC – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 22 519 823 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement adjuvant du cancer du sein	113 165 $ en coût additionnel moyen par patient	199 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 $/heure	271 323 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 $/place	301 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	300 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 $/jour	93 443 jours

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Bien que le besoin de santé soit partiellement comblé, il en existe toujours un important. Celui-ci est encore plus grand pour les patients avec métastases cérébrales.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur une seule étude de bonne qualité méthodologique (étude HER2CLIMB).
- Les résultats d'efficacité de l'analyse principale montrent un gain de SSP et de SG en faveur de l'association avec le tucatinib, par rapport à l'association trastuzumab/capécitabine. Des résultats sont aussi démontrés pour la population avec métastases cérébrales. L'association avec le tucatinib procure également de meilleurs taux de réponse tumorale objective.
- Le profil d'innocuité de l'association avec le tucatinib comporte davantage d'effets indésirables de grade 3 ou plus que l'association avec le placebo.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition de l'association tucatinib/trastuzumab/capécitabine est de 11 584 $ par cycle de traitement standardisé de 21 jours. Il est sept fois supérieur à celui de l'association trastuzumab/capécitabine (1 546 $).
- Son RCUI le plus vraisemblable est de 435 215 $/QALY gagné.
- Un prix inférieur du tucatinib de 86 % et de 97 % génèrerait des RCUI de 50 000 et de 100 000 $/QALY gagné, respectivement.

Fardeau budgétaire

- Le traitement escompté de 597 patients engendrerait des coûts de 67,5 M$ sur le budget des établissements de santé pour les trois premières années suivant l'inscription du tucatinib.

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 Tukysa[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de deuxième intention ou plus du cancer du sein non résécable, localement avancé ou métastatique, et surexprimant le HER2, chez les patients ayant reçu préalablement le trastuzumab, le pertuzumab et le trastuzumab emtansine (T-DM1).

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

Motifs de la position unanime

- L'association tucatinib/trastuzumab/capécitabine améliore de façon statistiquement et cliniquement significative la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse tumorale objective des patients par rapport à l'association trastuzumab/capécitabine, lorsqu'administrée en deuxième intention ou plus. Un bénéfice est également démontré chez les patients ayant des métastases cérébrales.
- Cette combinaison est associée à une toxicité plus importante que celle de l'association trastuzumab/capécitabine, mais elle est jugée acceptable compte tenu des bénéfices additionnels démontrés.
- Le tucatinib constitue une option thérapeutique supplémentaire en deuxième intention ou plus pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique surexprimant le HER2, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, chez les patients préalablement traités par le trastuzumab, le pertuzumab et le T-DM1.
- L'ajout du tucatinib à l'association trastuzumab/capécitabine comporte un coût additionnel très élevé par cycle de 21 jours, qui avoisine les 10 000 $. Comparativement à l'association trastuzumab/capécitabine, le ratio coût-utilité incrémental du tucatinib administré en ajout à ces derniers est jugé très élevé, ce qui en fait une option non efficiente.
- L'impact budgétaire net de l'inscription du tucatinib sur le budget des établissements de santé est très important.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du tucatinib en association avec le trastuzumab et la capécitabine pour le traitement de deuxième intention ou plus du cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2+ 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

- À partir des analyses, chaque réduction de 1 % du prix du tucatinib diminue le RCUI de 3 932 $/QALY gagné. L'impact budgétaire net sur trois ans diminue quant à lui de 675 595 $.

<u>Herzuma[MC], Trazimera[MC], Kanjinti[MC], Ogivri[MC] (biosimilaires de trastuzumab)</u>

- Par souci de concordance, advenant l'inscription de Tukysa[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements,* une indication reconnue devrait également être ajoutée aux biosimilaires du

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).

trastuzumab (Herzuma[MC], Trazimera[MC], Kanjinti[MC], Ogivri[MC]). L'indication reconnue proposée est la suivante :

- pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer du sein localement avancé non résécable ou métastatique, et surexprimant le HER2, selon l'indication reconnue pour le tucatinib.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baez-Vallecillo L, Raghavendra AS, Hess KR, et coll**. Lapatinib activity in metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers that received prior therapy with trastuzumab, pertuzumab, and/or ado-trastuzumab emtansine (T-DM1). Breast Cancer Res Treat 2019;176(1):227-34.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. Cmaj 2020;192(9):E199-e205.
- **Cardoso F, Paluch-Shimon S, et coll.** 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Annals of Oncology 2020;31(12):1623-49.
- **Clayton AJ, Danson S, Jolly S, et coll.** Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2004;91(4):639-43
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**, Rapport spécial de 2018 sur l'incidence du cancer selon le stade, Société canadienne du cancer, Editor 2018: Toronto, ON. 54 p.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2019. cancer.ca/Statistiques-cancer-Canada-2019-FR
- **Comité directeur des statistiques sur le cancer de la Société canadienne du cancer**. Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2019.
- **Curigliano G, Mueller V, Borges VF, et coll.** Updated results of tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB). Affiche 1043 présentée au congrès virtuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 4 au 8 juin 2021.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
- **Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, et coll**. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive Breast cancer: ASCO Clinical practice guideline Update. J Clin Oncol 2018;36(26):2736-4.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ)**. Algorithme : cancer du sein. Rédigé par Mélanie Béland, Gino Boily, Jim Boulanger, Vanessa Dufour, Cathy Gosselin, Marie-Christine Paquin, Véronique Provost et Marie-Claude Roy. Québec, Qc : INESSS et GEOQ; 2020. [En ligne. Page consultée le 10 juin 2021] Disponible : https ://inesss.algorithmes-onco.info/fr/algorithme10-consultation-version21
- **Lin NU, Borges V, Anders C, et coll.** Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. J Clin Oncol 2020;38(23):2610-9.
- **Maurer C, Tulpin L, Moreau M, et coll.** Risk factors for the development of brain metastases in patients with HER2-positive breast cancer. ESMO Open 2018; 3(6): e000440.
- **Mueller V, Wardley A, Paplomata E, et coll.** Preservation of quality of life in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer treated with tucatinib or placebo when added to trastuzumab and capecitabine (HER2CLIMB trial). Eur J Cancer 2021;153:223-33.
- **Murthy RK, Loi S, Okines A, et coll.** Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2020;382(7):597-609.

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).

- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN),** Breast Cancer. Version 5.2021 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2021 : Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- **Société canadienne du cancer**, *Breast Cancer in men*, Disponible à l'adresse: https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/breast/breast-cancer/breast-cancer-in-men/?region=on (consulté en juin 2021a)
- **Société canadienne du cancer,** Cancer du sein, Disponible à l'adresse: https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/prognosis-and-survival/survival-statistics/?region=on (consulté en juin 2021b)
- **Verma S, Miles D, Gianni L, et coll.** Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer (EMILIA trial). N Engl J Med 2012; 367:1783-1791.
- **Vrbic S, Pejcic I, Filipovic S, et coll**. Current and future anti-HER2 therapy in breast cancer. J BUON 2013;18(1);4-16.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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
AMGEN	Kanjinti	trastuzumab	Pd. Perf. I. V.	150 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
B.M.S.	Reblozyl	luspatercept	Pd. Inj. S.C.	25 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
B.M.S.	Reblozyl	luspatercept	Pd. Inj. S.C.	75 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
RRDC	Ledaga	chlorméthine (chlorhydrate de)	Gel Top.	160 mcg/g	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
SEAGEN	Tukysa	tucatinib	Co.	50 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
SEAGEN	Tukysa	tucatinib	Co.	150 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
TEVA INNOV	Herzuma	trastuzumab	Pd. Perf. I. V.	150 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
En lien avec Tukysa						
AMGEN	Kanjinti	trastuzumab	Pd. Perf. I. V.	150 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue Cancer du sein HER2+

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
AMGEN	Kanjinti	trastuzumab	Pd. Perf. I. V.	420 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue Cancer du sein HER2+
BGP PHARMA	Ogivri	trastuzumab	Pd. Perf. I. V.	150 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue Cancer du sein HER2+
BGP PHARMA	Ogivri	trastuzumab	Pd. Perf. I. V.	440 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue Cancer du sein HER2+
PFIZER	Trazimera	trastuzumab	Pd. Perf. I. V.	150 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue Cancer du sein HER2+
PFIZER	Trazimera	trastuzumab	Pd. Perf. I. V.	440 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue Cancer du sein HER2+
TEVA INNOV	Herzuma	trastuzumab	Pd. Perf. I. V.	150 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue Cancer du sein HER2+
TEVA INNOV	Herzuma	trastuzumab	Pd. Perf. I. V.	440 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue Cancer du sein HER2+

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