AVIS AU MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN SEPTEMBRE 2022

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
7 septembre 2022

Québec

Avis transmis au ministre le 7 septembre 2022

TABLE DES MATIÈRES

JAKAVI[MC] 4
RÉACTION AIGÜE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE *4*

LATUDA[MC] 27
TROUBLES PSYCHOTIQUES ET AFFECTIFS *27*

OSPHENA[MC] 39
ATROPHIE VULVOVAGINALE LIÉE À LA MÉNOPAUSE *39*

VABYSMO[MC] 58
DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE *58*

EYLEA[MC] (AFLIBERCEPT) 77

LUCENTIS[MC] (RANIBIZUMAB) 78

VRAYLAR[MC] 80
SCHIZOPHRÉNIE *80*

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 7 septembre 2022

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

Dre Michèle de Guise, présidente-directrice générale, 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 retraitée 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, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

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. 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

Dr Alex Halme, interniste et gériatre, Hôpital Pierre-Boucher, CISSS de la Montérégie-Est, chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

Me Thérèse Leroux, professeure honoraire et associée, 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).

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

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

Membres citoyens

M^me^ Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : hématologie, obstétrique et gynécologie, oncologie médicale, ophtalmologie et psychiatrie.

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).

JAKAVI[MC]

Réaction aigüe du greffon contre l'hôte

Avis transmis au ministre en septembre 2022

Marque de commerce : Jakavi
Dénomination commune : Ruxolitinib (phosphate de)
Fabricant : Novartis
Forme : Comprimé
Teneurs : 5 mg et 10 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Jakavi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la réaction aigüe du greffon contre l'hôte (GVHa), si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement d'une réaction aigüe du greffon contre l'hôte, après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, chez les personnes :
  - âgées de 12 ans ou plus;
    et
  - présentant une maladie de grades II à IV, selon les critères du *Mount Sinai Acute GVHD International Consortium* [MAGIC] (Harris 2016);
    et
  - présentant une maladie réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes selon les critères du *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) – National Institutes of Health (NIH) – Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Task force position statement* (Schoemans 2018).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des enzymes Janus kinases (JAK) JAK1 et JAK2, impliquées dans la signalisation de différents facteurs de croissance et cytokines qui sont importants pour l'hématopoïèse et la fonction immunitaire. L'inhibition de ces enzymes par le ruxolitinib empêche l'activation de la voie JAK-STAT, ce qui réduit l'hyperprolifération cellulaire et la surproduction des cytokines. Ce médicament

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'administre par voie orale et est notamment indiqué pour le traitement d'une GVHa réfractaire aux stéroïdes ou dépendante des stéroïdes chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 12 ans.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Jakavi[MC] par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

L'indication demandée à l'INESSS par le fabricant cible le traitement d'une GVH chez les patients de 12 ans ou plus qui présentent une réponse inadéquate aux corticostéroïdes ou aux autres traitements à action générale, peu importe la forme. Toutefois, l'évaluation aux fins d'inscription de Jakavi[MC] a été réalisée de façon distincte pour le traitement de la GVH de formes chronique et aigüe. Les travaux d'évaluation de Jakavi[MC] pour le traitement de la réaction chronique de la GVH ont été publiés précédemment (INESSS 2022).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La GVH est une complication potentiellement mortelle de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique, laquelle est utilisée pour le traitement de divers cancers hématologiques. Elle survient lorsque les cellules souches d'un donneur attaquent les cellules saines du receveur et entrainent des dommages dans plusieurs organes. On distingue 2 formes principales de la GVH, soit la forme aigüe et la forme chronique. La forme aigüe est fulminante et survient généralement dans les 100 premiers jours suivant la greffe, alors que la forme chronique de la maladie est indolente. L'atteinte de la peau, du foie et du tractus gastro-intestinal est commune aux formes aigüe et chronique de la GVH, tandis que les atteintes aux autres organes, notamment la bouche, les yeux, les articulations, les organes génitaux et les poumons, sont caractéristiques de la GVH chronique (Société de leucémie et lymphome 2021). La gravité des manifestations de la GVHa nécessite souvent une hospitalisation. Il est estimé que 30 à 50 % des patients recevant une GCSH allogénique seront aux prises avec une GVHa (Zeiser 2017). Cette dernière peut survenir seule, en chevauchement avec la forme chronique de la maladie ou se transformer éventuellement en forme chronique.

La gravité de la GVHa peut être classifiée de grade I (moins grave) à IV (plus grave) en fonction du nombre d'organes touchés et du degré des atteintes, notamment selon les critères du *Mount Sinai Acute GVHD International Consortium* [MAGIC] (Harris 2016). Les patients atteints d'une GVHa de grades III-IV tendent à présenter un moins bon pronostic ainsi qu'une survie réduite (Société de leucémie et lymphome 2021).

Afin de réduire l'incidence et la gravité de la GVHa, plusieurs précautions sont prises avant et après la greffe, notamment l'administration d'immunosuppresseurs comme un inhibiteur de la calcineurine (cyclosporine ou tacrolimus), la globuline antithymocyte ou la cyclophosphamide (Société de leucémie et lymphome 2021). Notons toutefois qu'il n'existe aucun standard de soin reconnu pour la prévention de la GVHa et que la nature des immunosuppresseurs utilisés peut varier entre les établissements de santé.

Le traitement de la GVHa est complexe et requiert d'être adapté à la situation particulière du patient. Il est déterminé en fonction de la gravité des symptômes et des risques de complications. La maladie 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).

grade I, laquelle concerne uniquement la peau, est généralement traitée par des thérapies locales, comme des crèmes topiques à base de stéroïdes. Pour la maladie de grades II à IV, un traitement systémique par les corticostéroïdes constitue le standard de soin, lequel est souvent associé à un inhibiteur de la calcineurine. De façon générale, lorsqu'un traitement systémique est requis, ce dernier est débuté en milieu hospitalier en raison de la précarité de la condition des patients. L'immunosuppression engendrée par les traitements systémiques peut toutefois mener à des rechutes de la maladie sous-jacente ainsi qu'à la survenue d'infections et de plusieurs effets indésirables. Ainsi, l'atteinte d'une rémission rapide est importante afin d'être en mesure d'en sevrer les patients dès que possible.

Le taux de réponse aux corticostéroïdes systémiques est limité à 30 à 40 % (Weisdrof 1990, MacMillan 2002). Ainsi, la majorité des patients atteints d'une GVHa auront une maladie réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes. La maladie réfractaire aux corticostéroïdes est généralement définie par une progression de la GVHa après 3 à 5 jours de traitement par les stéroïdes à haute dose (au moins 2 mg/kg/jour de prednisone ou l'équivalent), l'absence d'amélioration après 5 à 7 jours de traitement ou une réponse incomplète après plus de 28 jours de traitement, tandis que la maladie dépendante des corticostéroïdes réfère à l'incapacité de réduire les doses de prednisone sous 2 mg/kg/jour après un traitement initial réussi d'au moins 7 jours, ou à la réapparition de la GVHa active pendant la réduction des doses du corticostéroïde (Schoemans 2018). Le traitement de la GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes consiste à ajouter un agent systémique au traitement en cours. Toutefois, l'efficacité et l'innocuité de la majorité des agents disponibles reposent sur des données issues d'études de phase précoce, sans comparateur et menées sur un faible nombre de patients. De plus, aucun agent ne dispose d'une indication reconnue pour cette condition. Dans ce contexte, la sélection de la thérapie est notamment guidée par la présentation clinique, l'expérience des cliniciens, les toxicités potentielles des agents, les réponses aux thérapies antérieures, l'accessibilité aux agents et la commodité d'administration des agents. Actuellement, les traitements les plus fréquemment utilisés en pratique clinique au Québec pour la GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes incluent le ruxolitinib (obtenu suivant l'autorisation des comités de convenance des établissements de santé et par le biais de la mesure du patient d'exception), la photophérèse extracorporelle (PEC), laquelle peut être utilisée seule ou en association avec le ruxolitinib, le basiliximab, particulièrement pour les atteintes digestives basses, et le mycophénolate mofétil (MMF). Notons que la PEC n'est disponible que dans quelques centres au Québec.

Besoin de santé

La GVHa est une maladie fulminante associée à une mortalité élevée. La plupart des agents disponibles pour le traitement de la maladie réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes ont une efficacité ou une accessibilité limitée. Ainsi, chez les patients dont la maladie est réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes, il existe un besoin pour de nouvelles options de traitement bien tolérées pouvant mener à la rémission de la maladie et prolonger la vie des patients. Par ailleurs, une option de traitement efficace permettant de réduire les doses des corticostéroïdes est également recherchée afin de limiter les risques d'infections et d'effets indésirables.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études REACH-2 (Zeiser 2020, Mohty 2021 [affiche]) et REACH-1 (Jagasia 2020) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Des données appuyant

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

l'utilisation du ruxolitinib chez les adolescents ont également été considérées (Moiseev 2020 et Uygun 2020).

Notons que l'homologation de Jakavi[MC] au Canada pour le traitement de la GVHa repose sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'essai REACH-1 ainsi que sur les données de pharmacocinétique et d'innocuité de l'essai REACH-2. Les données d'efficacité de l'essai REACH-2 n'ont pas été examinées par Santé Canada en raison d'incertitudes soulevées par la *Food and Drug Administration* (FDA) lors de leur évaluation des données brutes de l'essai REACH-2 dans le cadre d'une demande de mise à jour de l'étiquette pour l'indication en GVHa déjà approuvée par la FDA sur la base des données de l'essai REACH-1. La FDA a notamment exprimé certaines réserves quant aux informations inscrites sous forme de texte libre dans les dossiers cliniques et quant à la détermination des réponses selon le jugement des investigateurs. Puisque l'examen des données brutes n'est pas une pratique commune pour l'homologation des médicaments au Canada, Santé Canada a fondé son évaluation de l'efficacité de Jakavi[MC] sur la sous-population de l'étude REACH-1 évaluable par la FDA (n = 49). Par contre, notons que l'*European Medicines Agency* (EMA) n'a pas émis de réserve quant à l'utilisation des données de l'essai REACH-2 lors de leur homologation de Jakavi[MC] pour le traitement de la GVH (EMA 2022). Dans ce contexte, et en considérant la complexité de l'évaluation de la GVHa, l'INESSS est d'avis que l'étude comparative REACH-2 constitue un document incontournable pour l'évaluation de la valeur thérapeutique dans le cadre des présents travaux aux fins d'inscription.

Étude REACH-2

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib à celles des meilleurs traitements disponibles (MTD). Il a été réalisé sur 309 patients, âgés d'au moins 12 ans, ayant développé, après une GCSH allogénique, une GVHa de grades II à IV selon les critères MAGIC (Harris 2016). Pour être admis, les patients devaient présenter une maladie réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes et ne pas avoir reçu plus d'une thérapie systémique pour la GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le grade de la maladie (II, III ou IV).

Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir, en ajout à leur corticothérapie avec ou sans un inhibiteur de la calcineurine, le ruxolitinib à raison de 10 mg 2 fois par jour par voie orale ou l'un des 9 traitements suivants au choix de l'investigateur : la globuline antithymocyte, la PEC, les cellules stromales mésenchymateuses, le méthotrexate à faible dose, le MMF, l'évérolimus, le sirolimus, l'étanercept ou l'infliximab. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs, leur administration pouvait être interrompue ou leur dose pouvait être réduite. Après l'atteinte d'une réponse objective, les doses du corticostéroïde, de l'inhibiteur de la calcineurine et du ruxolitinib pouvaient être diminuées de façon séquentielle. Les patients recevant l'un des traitements du groupe témoin pouvaient, en l'absence de réponse, recevoir le ruxolitinib à partir du jour 28.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients atteignant une réponse objective au jour 28, laquelle est définie par une réponse complète ou partielle en fonction des critères MAGIC (Harris 2016) et définis dans le protocole. Le paramètre secondaire clé est la proportion de patients ayant présenté une réponse objective au jour 28 et l'ayant maintenu jusqu'au jour 56. Afin de contrôler

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'inflation de l'erreur de type 1 (alpha), ces 2 paramètres ont été évalués selon une approche hiérarchisée avec un seuil unilatéral de 2,5 %. Le tableau qui suit fait état des principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 5,04 mois dans le groupe sous ruxolitinib et de 3,58 mois dans le groupe témoin.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude REACH-2 (Zeiser 2020)

Paramètre d'évaluation	**Ruxolitinib 20 mg/jour (n = 154)**	**Meilleurs traitements disponibles[a] (n = 155)**	**RC ou RRI (IC95 %) ou valeur p**
Réponse objective au jour 28[b]	62 %	39 %	RC : 2,64 (1,65 à 4,22) p < 0,001
Réponse soutenue au jour 56[c]	40 %	22 %	RC : 2,38 (1,43 à 3,94) p < 0,001
Survie médiane sans échec[d]	5,0 mois	1,0 mois	RRI : 0,46 (0,35 à 0,60)
Survie médiane globale estimée	11,1 mois	6,5 mois	RRI : 0,83 (0,60 à 1,15)

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

a Traitement au choix de l'investigateur parmi la globuline antithymocyte, la photophérèse extracorporelle, les cellules stromales mésenchymateuses, le méthotrexate à faible dose, le mycophénolate mofétil, l'évérolimus, le sirolimus, l'étanercept et l'infliximab. Posologie à la discrétion de l'investigateur.

b Pourcentage de patients atteignant une réponse complète ou partielle en fonction des critères du *Mount Sinai Acute GVHD International Consortium* [MAGIC] (Harris 2016) et définis dans le protocole.

c Pourcentage de patients ayant présenté une réponse complète ou partielle au jour 28 et l'ayant maintenue au jour 56, où la réponse est déterminée en fonction des critères MAGIC (Harris 2016) et définis dans le protocole.

d Délai médian entre la répartition aléatoire et l'instauration d'une nouvelle thérapie systémique pour la réaction du greffon contre l'hôte, la rechute de la maladie sous-jacente ou le décès, selon la 1re occurrence.

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, malgré certaines limites.
  - Le devis ouvert pourrait avoir influencé les mesures d'évaluation subjectives, telles que la qualité de vie et l'innocuité.
  - Le régime posologique du ruxolitinib diffère de celui recommandé dans la monographie de produit (5 mg 2 fois par jour avec une augmentation possible à 10 mg 2 fois par jour en l'absence de cytopénie après 3 jours).
  - La mesure du paramètre principal est réalisée par les investigateurs dans les différents centres. L'évaluation de la réponse selon des critères préétablis dans le protocole limitent toutefois la portée du biais de détection potentiel.
  - La courte durée du suivi et la permutation entre les groupes limite l'interprétation des données de survie globale.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon le grade de la maladie, ce qui est pertinent. Les caractéristiques de base des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé cliniquement pertinent.
- L'étude est menée sur un nombre important de patients.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation principal et secondaire clé.

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 soulevés :

- Le groupe témoin représente la grande diversité des traitements offerts. Toutefois, la plupart des traitements au choix de l'investigateur sont très peu ou pas utilisés au Québec. Néanmoins, la PEC et le MMF, lesquels sont employés en pratique clinique au Québec, figurent parmi les options les plus utilisées dans l'étude (26 et 16 % des patients du groupe comparateur, respectivement).
- La nature du groupe témoin ne permet pas l'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité du ruxolitinib par rapport à celles d'un traitement en particulier; seules des conclusions par rapport à l'ensemble des traitements utilisés peuvent être retenues.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. L'âge médian des patients était de 54 ans (intervalle de 12 à 73 ans), 9 patients (3 %) étaient adolescents et 59 % étaient des hommes. Au total, 64 % des patients présentaient une GVHa de grades III-IV. Les atteintes les plus fréquentes se situaient au niveau du tube digestif inférieur (68 %) et de la peau (54 %).
- De l'avis des experts, la population sélectionnée est globalement représentative de celle qui serait traitée au Québec.

Les résultats de l'étude REACH-2 montrent que le ruxolitinib permet à une proportion de patients significativement plus élevée d'atteindre une réponse objective au jour 28, par rapport aux MTD. La différence est jugée cliniquement significative. Des améliorations ont été constatées dans l'ensemble des organes touchés par la GVHa. Les résultats suggèrent des bénéfices en faveur du ruxolitinib quant aux taux de réponse objective dans la plupart des sous-groupes prédéfinis, dont selon le grade de la maladie. Par ailleurs, le ruxolitinib permet à une proportion de patients significativement plus élevée de maintenir leur réponse objective obtenue au jour 28 jusqu'au jour 56, par rapport aux MTD. La durée médiane de la réponse a été plus longue avec le ruxolitinib ([redacted] jours contre [redacted] jours).

Les résultats suggèrent également que, par rapport aux MTD, le ruxolitinib prolonge la survie médiane sans échec, où l'échec est défini par la rechute ou la progression de la maladie sous-jacente, la mortalité sans rechute, ou l'instauration d'une nouvelle thérapie pour la GVH. L'incidence d'échecs liés à la rechute ou à la progression de la maladie sous-jacente s'est avérée similaire entre les groupes, celle relative aux décès sans rechute a été légèrement inférieure avec les MTD, mais le ruxolitinib a nettement retardé le recours à une nouvelle thérapie systémique, ce qui est cohérent avec les bénéfices observés sur les taux de réponse objective.

Au moment de l'analyse principale, le nombre de décès observé était similaire entre les groupes (47 % [n = 72] contre 51 % [n = 79]). La principale cause des décès était la GVHa. L'immaturité des données ne permet pas l'appréciation de la survie globale et la forte proportion de patients ayant changé de groupe pour recevoir le ruxolitinib (n = 49, 32 %) limitera l'interprétation des données à long terme.

Chez les patients ayant reçu le ruxolitinib, une réduction importante de la dose du corticostéroïde a été observée après 56 jours de traitement. Toutefois, l'ampleur de l'effet était similaire entre les 2 groupes.

Une légère amélioration de la qualité de vie, mesurée par le questionnaire *Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation* (FACT-BMT) et l'E*uroQol – 5 Dimension – 5 Level* (EQ-5D-5L), a été observée après 24 semaines dans les 2 groupes. Toutefois, aucun bénéfice cliniquement significatif entre les groupes n'est constaté. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte

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).

tenu du devis ouvert et du nombre restreint de patients ayant complété les questionnaires de qualité de vie après 24 semaines.

Les résultats d'efficacité issus de la phase de prolongation, obtenus après un suivi supplémentaire de 6 mois, sont cohérents avec ceux de l'analyse principale. Ils suggèrent que le ruxolitinib présente une efficacité soutenue après une période de suivi prolongée. Le nombre de décès est demeuré similaire entre les groupes (54 % [n = 82] contre 57 % [n = 86]) et aucun bénéfice de survie globale n'a été observé (rapport des risques instantanés : [redacted]; p = [redacted]). Par ailleurs, une incidence supérieure de GVH chronique a été constatée chez les patients du groupe sous ruxolitinib, par rapport à ceux du groupe bénéficiant des MTD (29,2 % contre 18,7 %). Toutefois, moins de cas graves sont survenus avec le ruxolitinib (4 cas avec le ruxolitinib et 7 cas avec les MTD). Les implications de ce résultat sont à ce jour incertaines.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de grade III ou plus les plus fréquemment rapportés avec le ruxolitinib jusqu'au jour 28 ont été la thrombocytopénie (27 %), l'anémie (22 %), les infections (22 %), la réduction du décompte plaquettaire (14 %) et la neutropénie (13 %). Par rapport aux MTD, une incidence plus marquée de thrombocytopénie a été observée avec le ruxolitinib. Au moment de la clôture de la collecte de données pour l'analyse principale, l'incidence d'infections de grade III ou plus était plus élevée avec le ruxolitinib (37 % contre 28 %). Le profil d'innocuité du ruxolitinib observé dans la phase de prolongation après un suivi supplémentaire de 6 mois concorde avec celui observé lors de l'analyse principale. Les effets indésirables ont mené à l'abandon du traitement chez 27 % des patients du groupe sous ruxolitinib, par rapport à 9,3 % de ceux du groupe témoin.

<u>Étude REACH-1</u>
Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, sans comparateur et à devis ouvert, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib. Il a été réalisé sur 71 patients, âgés d'au moins 12 ans, ayant eu, après une GCSH allogénique, une GVHa de grades II à IV selon les critères MAGIC (Harris 2016). Pour être admis, les patients devaient présenter une maladie réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes et ne devaient pas avoir reçu plus d'une thérapie systémique, en ajout du corticostéroïde, pour le traitement de la GVHa.

Les patients ont reçu, par voie orale, le ruxolitinib à raison de 5 mg 2 fois par jour. En l'absence de cytopénies après 3 jours de traitement, le dosage pouvait être augmenté à 10 mg 2 fois par jour. Les patients poursuivaient leur thérapie immunosuppressive composée d'un corticostéroïde systémique, avec ou sans un inhibiteur de la calcineurine. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs, l'administration du ruxolitinib pouvait être interrompue ou sa dose pouvait être réduite. Suivant l'atteinte d'une réponse objective, les doses du corticostéroïde, de l'inhibiteur de la calcineurine et du ruxolitinib pouvaient être diminuées.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients atteignant une réponse objective (réponse complète, très bonne réponse partielle ou réponse partielle) au jour 28 selon les investigateurs en fonction des critères consensus publiés par Martin et ses collaborateurs (2009). Les paramètres d'évaluation secondaires incluent la durée de la réponse lorsque tous les patients ont complété la visite à 6 mois et la survie globale. Le tableau qui suit fait état des principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 156 jours (intervalle de 9 à 518 jours).

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude REACH-1 (Jagasia 2020)

Paramètre d'évaluation	Ruxolitinib (n = 71)
Réponse objective au jour 28[a]	54,9 % IC95 % (42,7 à 66,8 %)
Durée médiane de la réponse à 6 mois[b]	345 jours IC95 % (159 jours à non atteinte)
Survie globale estimée à 6 mois[c]	51 % IC95 % (38,7 à 62,1 %)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Pourcentage de patients ayant atteint une réponse complète, une très bonne réponse partielle ou une réponse partielle selon les critères consensus publiés par Martin et ses collaborateurs (2009).

b Définie par le délai entre la première réponse et la progression de la maladie ou le décès, lorsque tous les patients encore à l'étude ont complété la visite à 6 mois.

c Résultat exprimé en proportion de patients.

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

- Cette étude est jugée de faible qualité méthodologique.
  - Étude de phase précoce, sans comparateur et menée sur un nombre restreint de patients.
  - Le devis ouvert pourrait avoir influencé les mesures d'évaluation subjectives, telle que l'innocuité.
  - La mesure du paramètre principal est réalisée par les investigateurs dans les différents centres. L'évaluation de la réponse selon des critères consensus limitent toutefois la portée du biais de détection potentiel.
  - Le taux d'attrition est important; environ le tiers des patients (n = 24) ont abandonné le ruxolitinib au jour 28 ou avant, et environ la moitié des patients (n = 36) ont cessé le traitement après le jour 28.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé cliniquement pertinent.
- Les analyses réalisées sont de nature descriptive.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. L'âge médian des patients était de 58 ans (intervalle de 18 à 73 ans) et 51 % étaient des femmes. Au total, 68 % des patients présentaient une maladie de grades III-IV. La durée médiane de l'exposition antérieure aux corticostéroïdes était de 15 jours (intervalle de 3 à 285 jours).
- De l'avis des experts, la population sélectionnée est globalement représentative de celle qui serait traitée au Québec.

Bien que l'étude REACH-1 ne soit pas comparative et qu'elle inclut un faible nombre de patients, ses résultats concordent avec ceux de l'étude REACH-2. Dans cette étude, le ruxolitinib a atteint le seuil prédéterminé de réponse objective tumorale au jour 28 (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % d'au moins 40 %). La réponse obtenue avec le ruxolitinib semble également durable. Le taux de survie globale estimée à 6 mois obtenu dans l'étude REACH-1 s'apparente à celui de 49 % rapporté dans une méta-analyse portant sur l'ensemble des autres options (Martin 2012), ce qui suggère que le

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).

ruxolitinib ne procurerait pas de bénéfices clairs sur la survie globale. Par ailleurs, tout comme dans l'étude REACH-2, les principaux effets indésirables rapportés sont des cytopénies et des infections.

Études complémentaires

Les résultats des études de Moiseev et de Uygun, lesquelles incluent des enfants et des adolescents atteints de GVH réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes, sont cohérents avec ceux obtenus dans l'étude REACH-2. Par ailleurs, dans l'étude de Moiseev, aucune différence sur les taux de réponse objectives, la survie globale et la toxicité n'a été observée entre les adultes et les enfants. Ces résultats, combinés à ceux de l'étude REACH-2, appuient l'utilisation du ruxolitinib dans la population âgée de 12 à 17 ans.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du ruxolitinib, l'INESSS a reçu une communication conjointe de plusieurs associations de patients (*Lymphoma Canada*, *Lymphoma and Leukemia Society of Canada*, *CLL Canada*, *Myeloma Canada*, *Aplastic Anemia & Myelodysplasia Association of Canada*, *Canada MPN Research Foundation*, *CML Network*, *Canadian MPN Network*, *Cell Therapy Transplant Canada*). Les éléments rapportés par ces associations reposent sur les résultats d'un sondage international réalisé en ligne auprès de 68 patients atteints de GVH, y compris 46 Canadiens, dont 6 Québécois. Parmi les 45 répondants ayant fourni des détails sur le type de GVH dont ils ont souffert suivant une GCSH allogénique, 13 % ont eu une GVHa, 24 % ont eu une GVH de forme chronique et 62 % ont eu les 2 formes de la maladie.

Les patients soulignent que les symptômes de la GVH sont nombreux et varient selon les organes touchés. Les symptômes graves les plus fréquemment signalés par les patients incluent les éruptions cutanées (parfois sur tout le corps), la sécheresse oculaire, la bouche sèche, divers troubles gastro-intestinaux, les douleurs articulaires, les problèmes de mobilité, les infections et la difficulté à respirer. Les symptômes de la maladie réduisent considérablement la qualité de vie des personnes atteintes, en nuisant notamment à la poursuite des activités quotidiennes et à la capacité à travailler, à étudier ou à passer du temps avec leurs proches. Par ailleurs, la prise en charge de la GVH requiert de nombreuses consultations médicales, ce qui implique un nombre important de déplacements et de séjours à l'extérieur du domicile des patients, en particulier pour ceux résidant à l'extérieur des grands centres urbains. Les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies qui pourraient réduire les symptômes, améliorer la qualité de vie et permettre de vivre plus longtemps.

Parmi les répondants ayant reçu le ruxolitinib (n = 20), la plupart ont déclaré qu'il s'est avéré être un traitement efficace, qu'il a amélioré leur qualité de vie et que les effets indésirables étaient tolérables. Par ailleurs, il est rapporté que l'administration du ruxolitinib à domicile présente un avantage évident par rapport à la PEC, particulièrement pour les patients qui vivent en dehors des grandes zones urbaines, puisque les déplacements en sont limités.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu la communication d'un clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens mentionnent que les corticostéroïdes représentent le standard de soin en 1re intention pour le traitement de la GVHa de grades II à IV. Toutefois, lorsque la maladie devient réfractaire aux

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).

corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes, la pratique clinique est variable entre les centres et entre les greffeurs, en l'absence de données comparatives de bonne qualité. La majorité des agents actuellement utilisés ont seulement été étudiés dans des essais de phase précoce, sans comparateur et menés sur un nombre restreint de patients. Compte tenu que la GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes est une maladie associée à une mortalité élevée, les experts rapportent que l'atteinte rapide d'une rémission de la maladie, la réduction de l'immunosuppression et la survie représentent les principaux objectifs de traitement.

De l'avis des cliniciens, les résultats robustes de l'étude de phase III comparative REACH-2 représentent une avancée. Ils estiment que l'efficacité supérieure du ruxolitinib pour atteindre et maintenir une réponse objective en fait un traitement de choix. Malgré l'absence de bénéfice démontré sur la survie globale par rapport aux autres options, les cliniciens estiment qu'un gain de survie avec le ruxolitinib est plausible. En effet, compte tenu que les décès après une greffe de cellules souches sont majoritairement liés à la GVH (atteintes aux organes) et aux complications infectieuses, ils soulignent l'importance pour le pronostic vital du patient d'atteindre rapidement une rémission et de réduire rapidement l'immunosuppression. D'ailleurs, ils signalent aussi qu'une analyse exploratoire issue de l'étude REACH-1 suggère que les patients ayant répondu au ruxolitinib ont une meilleure survie par rapport aux non-répondants. Ils mentionnent également que la forte proportion de patients ayant permuté de groupe pour recevoir le ruxolitinib dans l'étude REACH-2 pourrait avoir masqué un gain de survie globale. Par ailleurs, ils considèrent que les faibles taux de mortalité sans rechute et de récurrence de la maladie sous-jacente observés avec le ruxolitinib dans les études militent en faveur d'une amélioration de la survie.

Les cliniciens rapportent une certaine expérience avec le ruxolitinib pour le traitement de la GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes puisqu'il est actuellement employé dans plusieurs centres de transplantation de cellules souches du Québec (par le biais des comités de convenance des établissements et la mesure du patient d'exception). Ils mentionnent qu'en pratique clinique, le ruxolitinib est utilisé à raison de 10 mg 2 fois par jour et est globalement bien toléré. Ils indiquent que le traitement de la GVHa réfractaire aux corticostéroïdes est beaucoup plus fréquent que celui de la maladie dépendante des corticostéroïdes. Puisque les patients sont souvent hospitalisés au moment de la survenue de la GVHa réfractaire aux corticostéroïdes, les cliniciens mentionnent que, dans ce contexte, le ruxolitinib est généralement débuté en établissement de santé pendant 4 à 8 semaines, puis poursuivi en externe lorsque la condition du patient le permet. Pour une maladie dépendante des corticostéroïdes, le traitement par le ruxolitinib est généralement débuté en ambulatoire, compte tenu du délai plus important pour établir la dépendance aux corticostéroïdes. De façon générale, les cliniciens rapportent que le ruxolitinib est utilisé pour une période pouvant varier de 3 à 12 mois. Sa vitesse de sevrage dépend notamment de la réponse au traitement et du risque infectieux.

Les cliniciens estiment que le ruxolitinib et la PEC constituent les options les plus efficaces de l'arsenal thérapeutique actuellement disponible pour cette maladie. Ils rapportent que la PEC demeure une option très attrayante pour certains patients à haut risque infectieux puisqu'elle n'est pas immunosuppressive. Toutefois, la PEC n'est disponible que dans quelques centres au Québec.

Les cliniciens ayant une expérience pédiatrique rapportent que les manifestations et la prise en charge de la GVHa sont similaires entre les enfants de 12 à 17 ans et les adultes.

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

De plus, les cliniciens anticipent que le ruxolitinib devienne un traitement de 1er choix pour les patients atteints de GVHa de grades II à IV réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes, notamment en raison de son efficacité démontrée dans une étude de bonne qualité, de la commodité de son administration orale et de la facilité de son accès suivant son inscription sur les listes des médicaments.

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 :

- La GVHa est une maladie fulminante associée à une mortalité élevée.
- Il existe un besoin de nouvelles options de traitement bien tolérées pouvant mener à la rémission de la maladie et prolonger la vie des patients. Par ailleurs, une option de traitement efficace permettant de réduire les doses des corticostéroïdes est également recherchée afin de limiter les risques d'infections et d'effets indésirables.
- Les données d'efficacité du ruxolitinib reposent principalement sur l'étude REACH-2, une étude de phase III de bonne qualité méthodologique le comparant aux MTD. Ses résultats indiquent que le ruxolitinib est supérieur aux MTD pour atteindre une réponse objective. La réponse obtenue avec le ruxolitinib semble durable. Le ruxolitinib permet de réduire les doses de corticostéroïdes de façon importante, mais aucun bénéfice par rapport aux MTD n'est observé. Par ailleurs, aucun bénéfice cliniquement significatif de survie globale et de qualité de vie n'est observé entre le ruxolitinib et les MTD.
- Les résultats d'efficacité de l'étude non comparative REACH-1 appuient ceux de l'étude REACH-2.
- Les cytopénies figurent parmi les effets indésirables les plus communs avec le ruxolitinib, lesquelles sont attendues et peuvent être prises en charge. L'incidence d'infections demeure une préoccupation, d'où l'importance de la prophylaxie avec des anti-infectieux et l'importance de faire un sevrage dès que possible des thérapies immunosuppressives.
- Les cliniciens estiment que l'efficacité démontrée du ruxolitinib pour atteindre et maintenir une rémission en fait un traitement de choix. Malgré l'absence de bénéfice démontré sur la survie globale par rapport aux autres options, ils considèrent qu'un gain de survie avec le ruxolitinib est plausible. Par ailleurs, l'expérience des cliniciens indique que le ruxolitinib est globalement bien toléré.
- La perspective des patients a été documentée au moyen d'un sondage international mené par diverses associations de patients en GVH. Parmi les répondants ayant reçu le ruxolitinib (n = 20), la plupart ont déclaré qu'il s'est avéré être un traitement efficace, qu'il a amélioré leur qualité de vie et que les effets indésirables étaient tolérables.

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 la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du ruxolitinib est reconnue pour le traitement de la réaction aigüe du greffon contre l'hôte de grades II à IV, réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes.

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent que le ruxolitinib est associé à un taux de réponse objective significativement supérieur à celui des meilleurs traitements disponibles. Les réponses obtenues semblent durables.
- Le ruxolitinib prolonge significativement la survie sans échec par rapport aux meilleurs traitements disponibles, principalement en retardant le recours à une nouvelle thérapie.
- Les principaux effets indésirables d'intérêt avec le ruxolitinib sont les cytopénies, lesquelles peuvent être prises en charge, notamment par la réduction des doses. Après une allogreffe de cellules souches, les infections demeurent une préoccupation, d'où l'importance d'amorcer une prophylaxie par des anti-infectieux et de sevrer les corticostéroïdes dès que possible. Considérant la condition médicale et son contexte, les membres considèrent le profil d'innocuité du ruxolitinib acceptable.
- Malgré l'absence d'un gain de survie globale démontré par rapport aux meilleurs traitements disponibles, les membres estiment que le ruxolitinib constitue une option de traitement efficace et bien tolérée dont le mode d'administration est convivial; il comblerait donc un besoin de santé.

JUSTESSE DU PRIX

Le tableau qui suit fournit le prix de vente garanti (PVG) du ruxolitinib et de l'un de ses comparateurs pharmacologiques, ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement des patients de 12 ans ou plus atteints d'une GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes.

Coût d'acquisition de Jakavi[MC] et de son principal comparateur inscrit sur la *Liste des médicaments*

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par période de 28 jours[c]
Jakavi[MC] Ruxolitinib, Co.	10 mg 2 fois par jour	82,19 $/5 ou 10 mg	4 603 $
COMPARATEUR			
Mycophénolate mofétil, Co. Versions génériques	1 g 2 fois par jour	0,74 $/ 500 mg	83 $

Co. : Comprimé.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de celui de la *Liste des médicaments*. Le cas échéant, le prix le plus bas s'applique.

c Ce calcul présume une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

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

Il est à noter qu'en pratique clinique, d'autres traitements pharmacologiques et non pharmacologiques sont aussi employés pour cette indication. Il s'agit notamment de la PEC et du basiliximab. Leur coût d'acquisition sont les suivants :

- pour la PEC, 12 000 $ pour la première période de 28 jours et 6 000 $ pour les subséquentes;
- pour le basiliximab, 8 418 $.

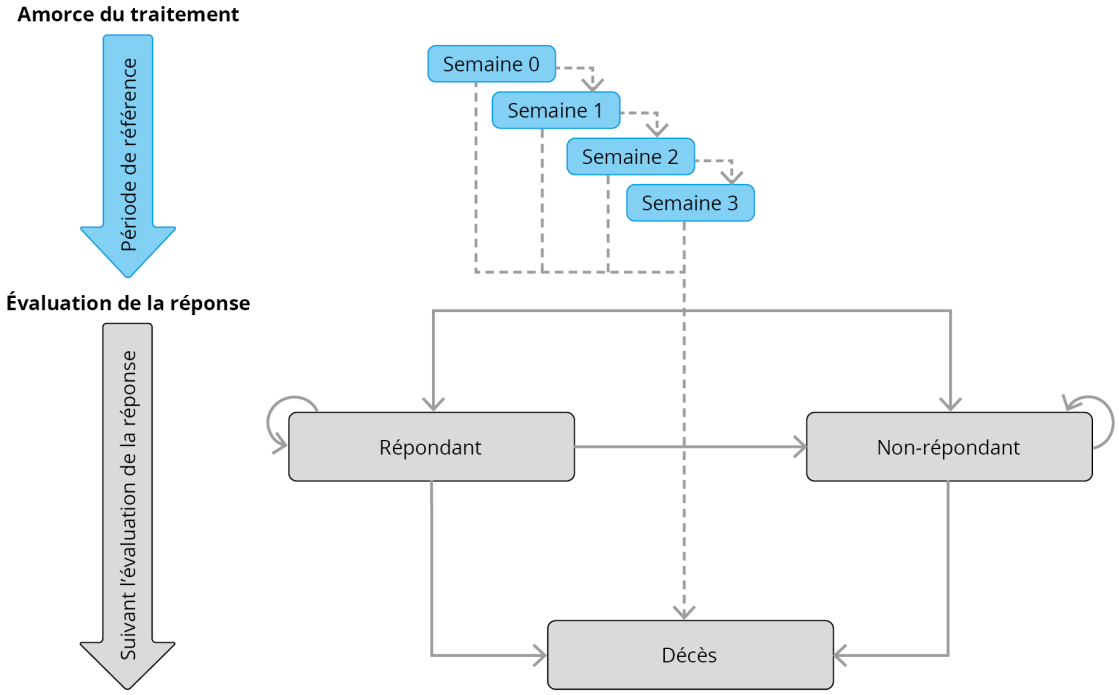
Ces calculs reposent sur les protocoles et posologie usuels, c'est-à-dire 2 séances par semaine pendant 4 à 8 semaines, puis une séance par semaine pour la PEC et une injection de 20 mg au jour 1 et 2, puis une injection par semaine pendant un total de 3 semaines pour le basiliximab. Notons que dans de rares cas, d'autres traitements, comme le sirolimus ou l'infliximab, sont utilisés.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du ruxolitinib comparativement aux MTD, pour le traitement de la GVHa de grades II à IV réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes. Dans cette analyse, les MTD comprennent la globuline antithymocyte (7 %), la PEC (32 %), le méthotrexate à faible dose (1 %), le MMF (32 %), le sirolimus (16 %), l'étanercept (9 %) et l'infliximab (3 %). La proportion d'usage de chacun des traitements composant les MTD a été obtenue par le biais d'un sondage effectué auprès d'experts cliniciens canadiens. Cette analyse :

- se base sur un modèle semi-Markov représenté par la figure ci-dessous;

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



- porte sur un horizon temporel de 15 ans, ce qui représente un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;

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

- le taux de réponse au jour 28, ainsi que la durée de la réponse des groupes sous ruxolitinib et bénéficiant des MTD s'appuie sur les données de l'étude REACH-2. La survie globale est projetée sur l'horizon temporel, au moyen de distributions paramétriques, en fonction de la réponse obtenue au jour 28;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D à 5 niveaux et tirées de l'étude REACH-2;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, ainsi que les coûts associés au suivi médical et aux hospitalisations. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité pour le patient atteint de la GVHa.

Sur la base de cette analyse, le ruxolitinib constitue une stratégie [redacted] comparativement aux MTD, c'est-à-dire qu'elle est [redacted] que son comparateur. Par ailleurs, la probabilité que le RCUI soit inférieur ou égal à 50 000 par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) est de plus de [redacted] %. La quasi-totalité des analyses de sensibilité déterministes effectuées montre également que le ruxolitinib constitue [redacted] par rapport aux MTD.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est plutôt faible et comporte des limites importantes qui ne permettent pas d'estimer un RCUI avec certitude. Cependant, la qualité est jugée suffisante pour générer des scénarios exploratoires, et ce, moyennant un certain nombre de modifications et d'ajustements. Ceux les plus susceptibles d'influencer l'estimation du RCUI sont les suivants :

- Composition des MTD : Selon les experts consultés, 4 options sont principalement utilisées dans le contexte québécois pour les patients atteints d'une GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes : le basiliximab, le MMF, la PEC, mais aussi le ruxolitinib. Excluant cette dernière option, les scénarios générés par l'INESSS considèrent plutôt ces MTD pour améliorer la validité externe de l'analyse. Cependant, la composition des MTD, qu'elle soit celle proposée par le fabricant, celle retenue par INESSS ou celle de REACH-2, ne comporte pas une incidence importante sur les résultats. À cet égard, l'INESSS soulève toutefois la limite que dans de rares cas difficilement estimables, le ruxolitinib pourrait s'ajouter aux MTD. Cette considération aurait pour effet d'augmenter le différentiel de coût et par ricochet, le RCUI.
- Traitements subséquents : Dans son analyse, le fabricant considère que les patients dont la maladie n'est pas maîtrisée par le ruxolitinib ou les MTD recevront un traitement subséquent. Toutefois, la réponse à ces traitements subséquents, tout comme l'incidence d'une telle réponse sur l'utilité, n'est pas valorisée dans l'analyse mise de l'avant par le fabricant. La structure du modèle est ainsi faite qu'une fois qu'un patient entre dans l'état de santé non-répondant, il y demeure jusqu'à son décès, et ce, malgré l'amorce de traitements subséquents pouvant avoir une incidence sur le pronostic de la maladie. Dans ce contexte, bien qu'il reconnaisse qu'il s'agisse d'une limite, l'INESSS exclut de son analyse le coût de ces traitements subséquents. Notons que selon les experts consultés, peu de leurs patients bénéficient actuellement d'un traitement de 4^{e} intention, soit à la suite d'un traitement systémique par corticostéroïdes, d'un inhibiteur de la calcineurine et d'autres MTD. En raison du pronostic vital du patient, la fenêtre pour intervenir est souvent trop limitée.
- Survie globale et projections : Le point de départ de l'extrapolation de la survie par le fabricant est fonction de la réponse observée au jour 28 suivant l'amorce du traitement. Pour favoriser la validité externe de l'analyse et une meilleure correspondance avec les résultats de l'étude REACH-2, l'INESSS a plutôt généré ses scénarios en utilisant les données de survie propres à chaque

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).

traitement, sans égard à la réponse au traitement, pour ensuite les extrapoler sur l'horizon temporel. À cet effet, dans l'analyse du fabricant, la projection de la survie des MTD prévoit un taux de survie de l'ordre de [redacted] % à 4 ans et inférieur à [redacted] % à 15 ans. La greffe a pourtant une visée curative et selon l'INESSS, le contrôle de la GVHa devrait préserver cette visée jusqu'à une potentielle guérison de la maladie qui a justifié une GCSH allogénique. En l'occurrence, ce taux de survie extrapolé semble faible, notamment lorsque comparé aux résultats de l'étude de Garci-Cadenas (2017) qui suggèrent un taux de survie à 4 ans des patients présentant une infection à la suite d'une GVHa d'environ 15 %. Ainsi, il semblerait raisonnable de considérer une projection proposant un taux supérieur à celui-ci pour l'ensemble de la population traitée pour une GVHa (avec ou sans infection). Pour ces raisons, l'INESSS conserve des extrapolations, à partir de distributions comportant une bonne correspondance statistique, générant une survie globale à long terme qui est plus importante pour les 2 traitements comparés.

- Utilité : Dans l'analyse du fabricant, la valeur d'utilité attribuée à l'état de répondant ([redacted]) est statique dans le temps. Un patient dont la GVHa est maîtrisée et dont la condition sous-jacente ne récidive pas, demeure dans cet état de santé pendant plusieurs années. En effet, un patient dans cet état de santé après environ 3 ans pourrait être considéré comme guéri de sa condition médicale. Pour tenir compte de la guérison, un rehaussement progressif de l'utilité est appliqué à cet état, pour atteindre 0,75 après 3 ans, valeur se rapprochant de celle de la population générale.
- Coûts indirects : L'analyse soumise tient compte des coûts indirects de perte de productivité importants. Ces derniers sont calculés à partir du taux d'hospitalisation observé au sein de l'étude REACH-2. Or, selon les experts consultés, à la suite d'une GCSH allogénique, les patients sont en arrêt temporaire d'emploi pendant une période prolongée, et ce, en présence ou non d'une GVHa. Pour ces raisons, l'INESSS anticipe que ces coûts pourraient être faiblement différentiels et ne les a pas considérés. Il admet toutefois que cette non-considération des coûts indirects, notamment pour les proches aidants, pourrait être au désavantage du ruxolitinib et diminuer les coûts différentiels, et par ricochet, le RCUI.

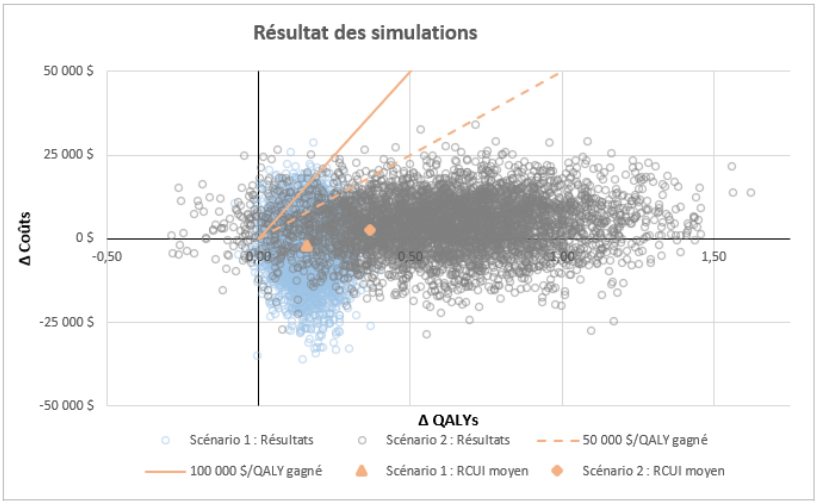
À partir des données de l'étude REACH-2, le fabricant suppose un gain de survie global en faveur du ruxolitinib comparativement aux MTD. Bien que ce gain ne soit pas statistiquement significatif, l'Institut estime qu'un gain de survie demeure plausible. Ainsi, 2 scénarios ont été générés en y appliquant en plus les modifications ci-dessus :

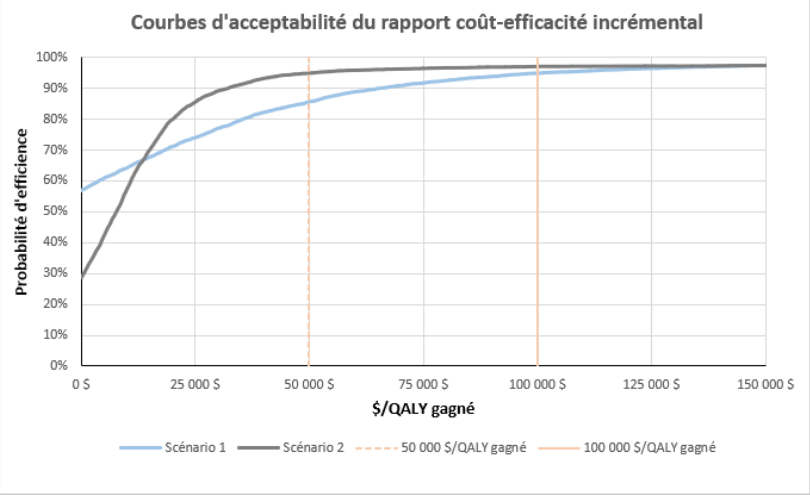
- Scénario 1 : suppose que la survie globale est comparable entre les traitements, ce qui ne génère aucune différence en ce qui a trait aux années de vie gagnées (Δ AVG).
- Scénario 2 : suppose un bénéfice de survie globale en faveur du ruxolitinib (Δ AVG = 0,87).

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le ruxolitinib aux meilleurs traitements disponibles pour le traitement des patients de 12 ans ou plus atteints d'une GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes

	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût ($)	RCUI ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
SCÉNARIO 1 (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	0,00	0,16	-1 851	Dominant[b]
SCÉNARIO 2 (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	0,87	0,61	4 235	6 950





GVHa : Réaction aigüe du greffon contre l'hôte; ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs issues de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.

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

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

Il ressort globalement de ces scénarios exploratoires que le RCUI du ruxolitinib comparativement aux MTD serait d'au plus 6 950 $/QALY gagnée, en moyenne. Notons que selon les scénarios 1 et 2, le ruxolitinib est respectivement une stratégie dominante dans 58 et 30 % des simulations effectuées.

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

En tant que traitement oral, le ruxolitinib peut être auto-administré à domicile par le patient, ce qui réduit les déplacements ainsi que l'utilisation des ressources du système de santé, par rapport aux traitements qui doivent être administrés en milieu hospitalier ou en clinique spécialisée.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue sur les listes des médicaments au ruxolitinib pour le traitement des patients atteints d'une GVHa, tous grades confondus, réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes. Elle repose principalement sur des données épidémiologiques tirées des résultats d'un sondage auprès d'experts canadiens. Le tableau qui suit présente les principales hypothèses 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).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs autres)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT (SUR 3 ANS)		
GVHa réfractaire aux corticostéroides ou dépendante des corticostéroides	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
GVHa réfractaire aux corticostéroides ou dépendante des corticostéroides (grades II à IV)	s. o.	43, 43 et 43 (29, 29 et 29 et 60, 60 et 60)
Taux de couverture du régime public d'assurance-médicaments	[redacted] %	45,0 % (35,0 et 55,0 %)
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Répartition actuelle du marché[a]		
Ruxolitinib	[redacted] %	0,0 %[a]
Étanercept	[redacted] %	0,0 %
Mycophénolate mofétil	[redacted] %	21,5 %
Méthotrexate à faible dose	[redacted] %	0,0 %
Infliximab	[redacted] %	0,0 %
Photophérèse extracorporelle	[redacted] %	57,0 %
Globuline antithymocyte	[redacted] %	0,0 %
Sirolimus	[redacted] %	0,0 %
Basiliximab	[redacted] %	21,5 %
Parts de marché du ruxolitinib (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	80, 80 et 80 %
Provenance des parts de marché	Proportionnelle	Proportionnelle
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Intégration des patients dans l'analyse	Instantanément	Progressivement
Coût moyen par patient traité (sur 3 ans)[b]		
Ruxolitinib	[redacted] $	25 318 $
Étanercept	[redacted] $	s. o.
Mycophénolate mofétil	[redacted] $	377 $
Methotrexate à faible dose	[redacted] $	s. o.
Infliximab	[redacted] $	s. o.
Photophérèse extracorporelle	[redacted] $	38 481 $
Globuline antithymocyte	[redacted] $	s. o.
Sirolimus	[redacted] $	s. o.
Basiliximab	[redacted] $	8 418 $
	s. o.	

GVHa : Réaction aigüe du greffon contre l'hôte; s. o. : Sans objet.

a Malgré le fait que le ruxolitinib ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments* pour cette indication, ce dernier est actuellement remboursé pour un nombre important de patients par les établissements de santé, ainsi que par la RAMQ par le biais de la mesure du patient d'exception.

b Ces coûts sont calculés à partir des résultats extrapolés de survie sans progression tirés de l'analyse pharmacoéconomique de l'INESSS. La survie sans progression constitue une approximation de la durée de traitement.

Selon l'analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant, l'ajout de cette nouvelle indication reconnue pour le paiement au ruxolitinib engendrerait un impact budgétaire d'environ [redacted] $ sur 3 ans pour la RAMQ, et ce, pour le traitement de [redacted] patients.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. En revanche, les hypothèses qu'il a formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement proviennent de données non publiées et l'utilisation relative des comparateurs n'est pas représentative du contexte québécois, selon les experts consultés par l'INESSS. Il ne peut donc adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté certaines modifications. Celles ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées ci-dessous :

- Nombre de patients admissibles : L'estimation de ce nombre est particulièrement tributaire de la quantité de GCSH allogéniques qui seront réalisées au Québec. Celle mise de l'avant par le fabricant s'appuie sur un sondage non publié effectué auprès d'experts canadiens et concerne les patients atteints de la GVHa, tous grades confondus. Pour l'estimer, l'INESSS utilise plutôt les données issues des rapports annuels d'Héma-Québec (2020-2021) et de Transplantation et Thérapie Cellulaire Canada (2020). De plus, l'analyse se limite qu'aux patients atteints de GVHa de grade II à IV, population pour laquelle une valeur thérapeutique a été reconnue. Enfin, à ces estimations sont appliqué un taux de couverture du régime public d'assurance-médicaments. Cette modification a pour effet de près de doubler le nombre de patients admissibles.
- Répartition actuelle du marché : Le fabricant s'est basé sur un sondage effectué auprès d'experts canadiens, indiquant que 8 différentes options thérapeutiques seraient actuellement utilisées pour traiter la GVHc réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes au Québec. Or, les experts consultés par l'INESSS jugent que surtout 4 traitements sont utilisés : la PEC, le mycophénolate mofétil, le basiliximab, mais aussi le ruxolitinib. Dans le cas de ce dernier, son remboursement est considéré au sein d'un scénario alternatif de l'INESSS, et ce, en lui supposant des parts de marché de 65 % et en ajustant proportionnellement celles de ses comparateurs.
- Coût moyen par personne traitée : Le fabricant estime une durée fixe de traitement par le ruxolitinib d'environ [redacted] jours pour chaque patient. L'INESSS s'est plutôt servi des résultats générés à partir de son analyse pharmacoéconomique pour déterminer une durée moyenne de traitement pour chaque patient introduit dans l'analyse. Cette modification accroît les coûts de traitement et ainsi, l'impact budgétaire.
- Parts de marché du ruxolitinib : Celles mises de l'avant par le fabricant sont jugées faibles. Selon les cliniciens consultés, en l'absence présumée de traitement pharmacologique actuellement inscrit spécifiquement pour cette indication, le ruxolitinib sera adopté très rapidement et prendra dès la 1re année, 80 % des parts de marché. Rappelons que le ruxolitinib constitue déjà une option de l'arsenal thérapeutique des cliniciens pour le traitement de la GVHa, et ce, pour une majorité de leurs patients. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

Il est à noter que cette analyse d'impact budgétaire comporte une limite. En effet, il est ici considéré que la RAMQ assumera l'entièreté des coûts associés au ruxolitinib. Or, dans la grande majorité des cas, les patients atteints d'une GVHa réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes seront vraisemblablement hospitalisés au moment de l'amorce du traitement. Ainsi, l'analyse mise de l'avant surestime probablement l'impact budgétaire sur le budget de la RAMQ et ne reflète pas l'incidence sur le budget de certains établissements de santé selon un taux de couverture de 100 %.

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

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à Jakavi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des patients de 12 ans ou plus atteints de la GVHa de grade II à IV réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	286 184 $	376 019 $	379 623 $	1 041 826 $
Nombre de personnes	15	22	22	45[b]
IMPACT NET				
RAMQ[c,d]	289 442 $	380 959$	384 653 $	1 055 054 $
Établissement	-312 298 $	-371 535 $	-371 588 $	-1 055 421 $
Total	-22 857 $	9 424 $	13 065 $	-367 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[e]		-28 142 $
		Scénario supérieur[f]		17 350 $
Total[g]	2 956 $	-572 $	216 $	2 600 $

GVHa : Réaction aigüe du greffon contre l'hôte.

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

b Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

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

d À des fins de simplification, il est présumé que les coûts du ruxolitinib sont entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en prennent une partie en charge par le biais de leur franchise et coassurance. De plus, les établissements de santé en payent aussi une partie si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation (par exemple, à l'amorce du traitement).

e Les estimations sont réalisées en considérant une incidence de la GVHa plus faible (35,0 %), une proportion des cas réfractaires aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes plus bas (35,0 %) et un taux de couverture par la RAMQ moins important (35,0 %).

f Les estimations sont réalisées en considérant une incidence de la GVHa plus importante (50,0 %), une proportion des cas réfractaires aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes plus élevée (50,0 %) et un taux de couverture par la RAMQ plus grand (55,0 %).

g Ce scénario de remplacement tient compte du remboursement vraisemblable du ruxolitinib, pour 36 nouveaux patients sur 3 ans, par le biais de la mesure du patient d'exception.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de 367 $ seraient attendues sur les budgets du système de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au ruxolitinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 45 patients seraient traités pendant cette période. Notons qu'étant donné que le ruxolitinib est actuellement remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, en considérant ces coûts déjà imputés, des coûts seraient plutôt attendus. Une utilisation moindre de la PEC explique ces résultats.

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

- Il existe un besoin de nouvelles options de traitement bien tolérées pouvant mener à la rémission de la maladie et prolonger la vie des patients. Par ailleurs, une option de traitement efficace permettant de réduire les doses des corticostéroïdes est également recherchée afin de limiter les risques d'infections et d'effets indésirables.

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

- Le ruxolitinib est supérieur aux MTD pour atteindre une réponse objective. La réponse au ruxolitinib semble durable.
- Les cytopénies figurent parmi les effets indésirables le plus communs du ruxolitinib, lesquelles sont attendues et peuvent être prises en charge. L'incidence d'infections demeure une préoccupation, d'où l'importance d'amorcer une prophylaxie avec des anti-infectieux et de faire un sevrage des thérapies immunosuppressives dès que possible.
- Le ruxolitinib comblerait un besoin de santé.

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

- Le coût d'acquisition du ruxolitinib est de 4 603 $ par période de 28 jours. Ce coût est supérieur à celui de l'un de ses comparateurs inscrit, le MMF (83 $). Il est toutefois inférieur à celui de 2 autres options employées et remboursées, soit le basiliximab (8 418 $) et la photophérèse extracorporelle (12 000 $ pour la première période, puis 6 000 $ pour les périodes subséquentes).
- L'évaluation de l'efficience du ruxolitinib par rapport aux MTD repose sur l'analyse pharmacoéconomique soumise par le fabricant et de nombreuses modifications. L'INESSS a généré 2 scénarios à partir de celle-ci – le 1er suppose une survie globale équivalente entre les traitements comparés, alors que le 2e suppose une survie globale supérieure pour le ruxolitinib. Il en ressort que selon le 1er scénario, le ruxolitinib serait une stratégie dominante, alors que selon le 2e, un RCUI d'environ 7 000 $/QALY gagné serait généré. Notons que selon les scénarios 1 et 2, le ruxolitinib est respectivement une stratégie dominante dans 58 et 30 % des simulations effectuées.

Conséquences de l'inscription du médicament sur les listes sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux

- Le ruxolitinib est un traitement oral auto-administré à domicile par le patient, ce qui réduit les déplacements ainsi que l'utilisation des ressources du système de santé, par rapport aux traitements qui doivent être administrés en milieu hospitalier ou en clinique spécialisée.
- Des économies d'environ 400 $ seraient à prévoir sur les budgets du système de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout de cette indication reconnue au ruxolitinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 45 patients pourraient le recevoir. Considérant que le ruxolitinib est actuellement remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, des coûts d'environ 2 600 $ seraient plutôt attendus.
- Compte tenu que le ruxolitinib est actuellement utilisé dans les centres de transplantation de cellules souches du Québec, son inscription n'entraînerait pas de pression supplémentaire sur le système.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Jakavi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la réaction aigüe du greffon contre l'hôte de grades II à IV, réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes.

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

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).

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent que le ruxolitinib est supérieur aux meilleurs traitements disponibles pour atteindre une réponse objective. La réponse semble durable.
- Les membres considèrent le profil d'innocuité du ruxolitinib acceptable.
- Ils sont d'avis que le ruxolitinib constitue une option de traitement efficace et bien tolérée dont le mode d'administration oral est convivial; ce dernier comblerait donc un besoin de santé.
- Bien que les résultats de l'analyse pharmacoéconomique comparant le ruxolitinib aux options remboursées au Québec comportent certaines limitations, parfois au désavantage du ruxolitinib, les membres remarquent qu'il constitue vraisemblablement une option efficiente.
- Les membres remarquent que l'impact budgétaire net de l'ajout d'une indication de paiement pour le ruxolitinib oscille entre des économies et des faibles coûts et concerne un petit nombre de patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du ruxolitinib pour le traitement de la réaction aigüe du greffon contre l'hôte réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Bien que la photophérèse extracorporelle (PEC) soit une intervention efficace selon les experts consultés, son accès restreint à quelques centres désignés limite son utilisation. L'augmentation de son accessibilité pourrait entraîner un accroissement de son usage, et ce, pour un coût potentiellement moindre que celui du ruxolitinib. Un mandat du ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS) pourrait être confié à l'INESSS afin qu'il évalue si le remboursement à plus grande échelle de la PEC constitue une décision responsable, juste et équitable pour le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aigüe réfractaire aux corticostéroïdes ou dépendante des corticostéroïdes ainsi que pour ses autres indications.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Harris AC, Young R, Devine S, et coll.** International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: A report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22:4-10.
- **Héma-Québec.** Rapport annuel 2020-2021. Disponible en ligne : https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA-2020-2021/HQ-RA2020-2021-FR.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Jakavi[MC]- Réaction chronique du greffon contre l'hôte. Québec. Qc :INESSS;2022. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2022/Jakavi_GVH_chronique_2022_05.pdf
- **Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, et coll.** Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): A multicenter, open-label phase 2 trial. Blood. 2020;135(20):1739-49.
- **MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, et coll.** Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: Comparison of grading systems. Biol Blood Marrow Transplant. 2002;8(7):387-94.

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).

- **Martin PJ, Bachier CR, Klingemann HG, et coll.** Endpoints for clinical trials testing treatment of acute graft-versus-host disease: A joint statement. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(7):777-84.
- **Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et coll.** First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(8):1150-63.
- **Mohty M, Bulabois CE, García-Gutiérrez V, et coll.** Ruxolitinib (rux) vs best available therapy (BAT) in patients with steroid-refractory acute graft-vs-host disease (SR-aGvHD): 6-month follow-up from the randomized, phase 3 REACH2 study. 47th Annual Meeting of the EBMT. 2021. Disponible en ligne : https://gvhdhub.com/medical-information/updated-results-from-reach2-ruxolitinib-for-steroid-refractory-acute-gvhd
- **Moiseev IS, Morozova EV, Bykova TA, et coll.** Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in steroid-refractory graft-versus-host disease in children and adults. Bone Marrow Transplant. 2020;55(7):1379-87.
- **Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et coll.** EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. Bone Marrow Transplant. 2018;53(11):1401-15.
- **Société de leucémie et lymphome.** Réaction du greffon contre l'hôte (GVH). 2021. Disponible en ligne : https://www.lls.org/treatment/types-treatment/stem-cell-transplantation/graft-versus-host-disease
- **Transplantation et thérapie cellulaire Canada.** 2020 Annual Report. Disponible en ligne: https://cdn.ymaws.com/www.cttcanada.org/resource/resmgr/website_docs/2020-registryannualreport v0.pdf.
- **Uygun V, Karasu G, Daloğlu H, et coll.** Ruxolitinib salvage therapy is effective for steroid-refractory graft-versus-host disease in children: A single-center experience. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(4):e28190.
- **Weisdorf D, Haake R, Blazar B, et coll.** Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: An analysis of clinical risk features and outcome. Blood. 1990;75(4):1024-30.
- **Zeiser R, Blazar BR.** Acute graft versus host disease biology, prevention and therapy. N Engl J Med 2017;377:2167-79.
- **Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et coll.** Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. N Engl J Med 2020;382:1800-10.

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).

LATUDA[MC]

Troubles psychotiques et affectifs

Avis transmis au ministre en septembre 2022

Marques de commerce : Latuda et versions génériques
Dénomination commune : Lurasidone
Fabricants : Sunovion et autres
Forme : Comprimé
Teneurs : 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg et 120 mg

Transfert dans la section régulière – 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 de transférer Latuda[MC] et ses versions génériques à la section régulière des listes des médicaments, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La lurasidone est un antipsychotique atypique, administré par voie orale, qui a un effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D_2 et sérotoninergiques 5-HT_{2A}. Les antipsychotiques atypiques oraux et leurs versions génériques actuellement inscrits sur les listes sans restriction sont l'aripiprazole (Abilify[MC]), la clozapine (Clozaril[MC]), l'olanzapine (Zyprexa[MC]), la quétiapine (Seroquel[MC], Seroquel XR[MC]), la rispéridone (Risperdal[MC]) et la ziprasidone (Zeldox[MC]). Quant à la lurasidone (Latuda[MC] et versions génériques), elle est inscrite à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments.

Latuda[MC] est disponible au Canada depuis 2012 et ses versions génériques sont inscrites sur les listes depuis 2022. Au Canada, la lurasidone est indiquée « dans le traitement des manifestations de la schizophrénie » et « en monothérapie ou en traitement d'appoint avec le lithium ou le valproate dans la prise en charge de courte durée des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I ».

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).

BREF HISTORIQUE

Latuda[MC]	
Octobre 2014	Avis d'inscription – Médicament d'exception (Schizophrénie)
Février 2016	Ajout d'une nouvelle indication (Trouble bipolaire – épisode dépressif)
Versions génériques	
Juillet 2022	Avis d'inscription - Médicament d'exception

Les indications reconnues pour le paiement en vigueur sont les suivantes :

- pour le traitement de la schizophrénie.
- pour la prise en charge des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

La présente réévaluation est réalisée à l'initiative de l'INESSS, à la suite de l'inscription de versions génériques de la lurasidone sur les listes des médicaments en juillet 2022.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

La valeur thérapeutique de la lurasidone a déjà été reconnue par le passé, et ce, pour les 2 indications présentes dans la monographie de produit. Les données évaluées démontrent que la lurasidone a une efficacité similaire à celle des autres antipsychotiques atypiques inscrits sur les listes, à l'exception de la clozapine, cette dernière étant plus efficace, mais étant réservée aux cas réfractaires en raison de son profil d'innocuité. De plus, la lurasidone, tout comme l'aripiprazole et la ziprasidone, possède un profil d'innocuité plus favorable que les autres antipsychotiques atypiques inscrits sur les listes.

Besoin de santé

Les troubles psychotiques et affectifs sont des maladies chroniques et invalidantes pour lesquelles il n'existe actuellement pas de traitement curatif. La présentation et l'intensité des symptômes, tout comme la réponse aux antipsychotiques, varient d'une personne à l'autre. La pharmacothérapie a pour principaux objectifs de diminuer les symptômes, de réduire les hospitalisations, de prévenir les rechutes et de favoriser l'autonomie et le retour aux activités quotidiennes. Le succès de la thérapie repose notamment sur l'observance thérapeutique et les mesures psychosociales mises en place. Un besoin est présent pour des antipsychotiques efficaces dont la posologie, le mode d'administration et le profil d'effets indésirables favorisent l'observance.

Perspective du clinicien

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens considèrent que la lurasidone n'est pas plus efficace que les autres antipsychotiques inscrits sur les listes, mais son profil d'innocuité est considéré comme avantageux. La lurasidone, tout comme

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'aripiprazole et la ziprasidone, a un profil métabolique favorable comparativement aux autres antipsychotiques atypiques inscrits sur les listes.

En enlevant la période associée au délai d'autorisation de la demande de médicaments d'exception de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), la lurasidone sera utilisée plus fréquemment en 1re ou 2e intention pour les indications approuvées actuellement. De plus, les cliniciens mentionnent que tout délai peut avoir une incidence sur l'adhésion des patients au plan de traitement. Un accès facilité à la lurasidone pourrait minimiser le risque d'interruption de traitement lors du retour à domicile d'un patient à la suite d'une hospitalisation. Somme toute, la lurasidone est une option de traitement efficace qui permet de limiter les troubles métaboliques.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti (PVG) de la lurasidone et de ses principaux comparateurs, les antipsychotiques atypiques oraux inscrits sur les listes, ainsi que leurs coûts d'acquisition se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition de la lurasidone et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement mensuel[c]
Lurasidone, Co. Latuda[MC] et versions génériques	40 à 160 mg par jour	1,23 $/Co. 20 mg 1,23 $/Co. 40 mg 1,23 $/Co. 60 mg 1,23 $/Co. 80 mg 2,45 $/Co. 120 mg	37 à 110 $
COMPARATEURS			
Aripiprazole, Co. Abilify[MC] et versions génériques	10 à 30 mg par jour	1,08 $/Co. 10 mg 1,27 $/Co. 15 mg 1,00 $/Co. 20 mg 1,00 $/Co. 30 mg	30 à 38 $
Olanzapine, Co. et Co. Diss. Orale Zyprexa[MC], Zyprexa Zydis[MC] et versions génériques	10 à 30 mg par jour	0,71 $/Co. 10 mg 1,06 $/Co. 15 mg 1,41 $/Co. 20 mg	21 à 64 $
Quétiapine, Co. Seroquel[MC] et versions génériques Quétiapine XR, Co. LA Seroquel XR[MC] et versions génériques	300 à 900 mg par jour	0,97 $/Co. 150 mg 0,26 $/Co. 200 mg 0,39 $/Co. 300 mg 0,49 $/Co. LA 150 mg 0,67 $/Co. LA 200 mg 0,98 $/Co. LA 300 mg 1,33 $/Co. LA 400 mg	Co. : 12 à 35 $ Co. LA : 29 à 88 $
Rispéridone, Co. Risperdal[MC] et versions génériques	2 à 8 mg par jour	0,24 $/Co. 1 mg 0,48 $/Co. 2 mg 0,72 $/Co. 3 mg 0,96 $/Co. 4 mg	14 à 57 $
Ziprasidone, Caps. Zeldox[MC] et versions génériques	20 à 80 mg 2 fois par jour	1,36 $/Caps. 20 mg 1,56 $/Caps. 40 mg 1,56 $/Caps. 60 mg 1,56 $/Caps. 80 mg	82 à 94 $

Caps. : Capsule; Co. : Comprimé; Diss. : Dissolution; LA : Longue action.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant, pour le traitement de la schizophrénie ou du trouble bipolaire de type I.

b Seulement les principales teneurs nécessaires aux doses thérapeutiques sont présentées. Les prix proviennent de la *Liste de médicaments* de la RAMQ (août 2022).

c Il exclut le coût des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste. Il est calculé selon l'hypothèse d'une utilisation parfaite des médicaments.

La notion de comparateurs pertinents est complexifiée par l'incorporation de la lurasidone, au fil des années, dans l'arsenal thérapeutique pour le traitement de diverses conditions à l'extérieur de son autorisation de commercialisation émise par Santé Canada, notamment pour le trouble schizoaffectif, le trouble bipolaire de type II ou mixte et le trouble dépressif unipolaire. Les comparateurs les plus

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).

pertinents sont les antipsychotiques atypiques oraux qui sont des traitements de choix pour les 2 indications officielles de la lurasidone, soit la schizophrénie et le trouble bipolaire de type I. Les stabilisateurs de l'humeur, tels que le lithium, la lamotrigine et l'acide valproïque, pourraient aussi être considérés comme des comparateurs. Aux fins de simplification et en accord avec les évaluations antérieures de l'INESSS, seuls les antipsychotiques atypiques oraux inscrits sur les listes des médicaments ont été retenus.

L'efficience de Latuda[MC] a été évalué par l'INESSS en 2014, puis en 2016. Son PVG par comprimé, peu importe la teneur, était de 3,57 $. Latuda[MC] fait l'objet d'une entente d'inscription depuis au moins 5 ans (RAMQ 2017). Depuis la mise à jour du 17 août 2022 de la *Liste des médicaments*, le PVG par comprimé de la lurasidone, à la suite de l'inscription de versions génériques, est de 2,45 $ (teneur de 120 mg) et de 1,23 $ (autres teneurs). Avec l'application de la méthode du prix le plus bas de la RAMQ, son PVG par comprimé est maintenant environ 31 % (teneur de 120 mg) et 66 % (autres teneurs) moins élevé. Notons que les versions génériques font généralement l'objet de l'entente sur les médicaments génériques (RAMQ 2021).

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Du point de vue pharmacoéconomique pour le traitement de la schizophrénie, la lurasidone n'avait pas été reconnue efficiente comparativement aux 2 antipsychotiques atypiques à plus faible risque métabolique inscrits sur les listes, l'aripiprazole et la ziprasidone (INESSS 2014). À la suite d'une analyse coût-conséquences, certains avantages ont été postulés en faveur de la lurasidone, c'est-à-dire l'absence de titration et la prise uniquotidienne, mais cela n'a pas été jugé suffisant pour justifier un coût moyen de traitement plus élevé que celui de ses comparateurs.

Lors des présents travaux, l'INESSS est en mesure, sur la base de méta-analyses en réseau appréciées récemment (Huhn 2019 et Pillinger 2020) ainsi que de l'avis d'experts cliniciens, de reconnaître que les antipsychotiques atypiques à plus faible risque métabolique, tels que l'aripiprazole, la lurasidone et la ziprasidone, ont un profil d'efficacité et d'innocuité d'ampleur similaire. Ce constat s'applique malgré certaines particularités propres aux différentes molécules dans la nature des effets indésirables ainsi que dans le mode et la fréquence d'administration. Une analyse de minimisation des coûts est alors jugée pertinente. Celle-ci :

- intègre le coût quotidien d'acquisition des médicaments, celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste;
- utilise les données de facturation de la RAMQ du 1er avril 2021 au 31 mars 2022 pour les patients qui ont reçu un diagnostic de schizophrénie. Ces données ont permis d'obtenir le nombre moyen quotidien d'unités remboursées (1,06 pour l'aripiprazole, 1,19 pour la lurasidone et 1,68 pour la ziprasidone), le coût moyen unitaire selon la fréquence des teneurs prescrites de chaque comparateur ainsi que les parts de marché respectives.

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 la lurasidone aux antipsychotiques atypiques à plus faible risque métabolique pour le traitement de la schizophrénie (INESSS)

Médicament	Coût de traitement quotidien[a]	Parts de marché des médicaments[b]
Lurasidone	2,06 $	s. o.
SCÉNARIO DE BASE		
Coût moyen pondéré	1,75 $	
Aripiprazole	1,56 $	87 %
Ziprasidone	3,03 $	13 %

s. o. : Sans objet.

a Les estimations incluent les coûts d'acquisition en médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er avril 2021 au 31 mars 2022, selon le nombre d'ordonnances standardisées pour 14 jours.

Le coût de traitement avec la lurasidone est plus élevé que celui de l'aripiprazole, mais moindre que celui de la ziprasidone. Cependant, il reste supérieur au coût moyen pondéré des 2 comparateurs repérés dans le traitement de la schizophrénie. Pour atteindre un coût équivalent, la lurasidone devrait avoir un prix de vente garanti inférieur d'environ 18 %. Il est à noter que les comparateurs font l'objet d'ententes d'inscription pour les versions génériques (RAMQ 2021).

Pour le traitement des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I, lors de la dernière évaluation de l'INESSS (2016), les données étaient insuffisantes pour évaluer l'efficience de la lurasidone. Certains constats avaient été émis comparativement à l'olanzapine, à la quétiapine, à l'aripiprazole et à la ziprasidone. Comme l'Institut l'a alors mentionné, seulement la quétiapine est homologuée par Santé Canada pour cette indication et est recommandée par le *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT, Yatham 2018). À titre de rappel, aucune conclusion n'avait été émise au regard de l'efficacité comparative. Quant à l'innocuité, celle de la lurasidone a été jugée favorable par rapport à celle de la quétiapine, mais ce, pour un coût d'acquisition supérieur. Ces constats sont présumés inchangés.

Bien que l'efficience de la lurasidone n'est toujours pas connue à ce jour pour le trouble bipolaire de type I, aucun signal n'indique que son transfert à la section régulière des listes de médicaments modifierait significativement son efficience, autant favorablement que défavorablement, par rapport à la situation actuelle. Par ailleurs, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer l'efficience de la lurasidone pour l'ensemble de ses autres usages potentiels. Toutefois, selon l'avis des experts consultés, ceux-ci seraient soit bien circonscrits ou similaires aux autres antipsychotiques atypiques oraux inscrits sur les listes, pour lesquels l'INESSS n'avait pas non plus fait d'évaluation d'efficience relativement à leurs autres usages potentiels.

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

Les maladies psychotiques et affectives sont marquées par des épisodes d'exacerbation des symptômes, suivis de périodes de rémission plus ou moins longues selon la sévérité de la maladie. Les rechutes ont des répercussions négatives sur la qualité de vie des patients et leur fonctionnement psychosocial. Elles sont associées à un pronostic défavorable à long terme, à une détérioration clinique et cognitive graduelle

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

ainsi qu'à un fardeau plus élevé pour les familles et la société (Heres 2014). Ces maladies sont aussi associées à une perte de productivité significative ainsi qu'à une consommation importante de soins de santé.

Usages hors indication

Un transfert de la lurasidone à la section régulière des listes faciliterait son remboursement. Sans indication reconnue pour le paiement, d'autres usages sont anticipés. En plus des indications homologuées par Santé Canada, la lurasidone peut être utilisée pour le traitement d'autres troubles psychotiques et affectifs, notamment les troubles schizoaffectifs et le trouble bipolaire de type II ou mixte. Un usage pour le traitement du trouble dépressif unipolaire est possible, particulièrement pour des patients ayant des antécédents familiaux de trouble bipolaire. La lurasidone pourrait potentiellement être utilisée pour le traitement de troubles sévères ou réfractaires, notamment un trouble anxieux, un trouble obsessionnel compulsif et des difficultés comportementales associées au trouble du spectre de l'autisme. La majorité de ces usages hors indications ne diffèrent pas de ceux des autres antipsychotiques actuellement inscrits sur les listes. L'INESSS juge que le risque de mésusage relatif à la lurasidone demeure toutefois faible. De plus, un usage judicieux de la lurasidone est attendu en raison de son positionnement bien documenté dans les recommandations du CANMAT.

Utilisation des ressources en santé

Plusieurs éléments militent en faveur d'un usage plus judicieux des ressources médicales advenant un transfert de la lurasidone à la section régulière :

- la diminution des délais pour obtenir son remboursement pourrait éviter, dans certains cas, l'essai d'un autre traitement ou d'une visite médicale supplémentaire;
- la diminution de l'utilisation des ressources nécessaires à l'analyse et au traitement des demandes d'autorisation à la RAMQ.

L'INESSS a de plus effectué une recherche documentaire non exhaustive afin d'évaluer les conséquences de l'utilisation de la lurasidone sur les ressources en santé par rapport à celle des autres antipsychotiques atypiques. Parmi les études répertoriées, les suivantes sont décrites : Huang 2021, Jiang 2015, Newcomer 2018, Ng-Mak 2019a, Ng-Mak 2019b, Niu 2021a et Niu 2021b.

Pour la schizophrénie, les données proviennent de cohortes rétrospectives utilisant les bases de données américaines afin d'évaluer l'utilisation des ressources en santé chez les adultes atteints de schizophrénie et recevant un antipsychotique. Les principaux constats relevés sont les suivants :

- Les caractéristiques des patients varient selon l'antipsychotique prescrit, ce qui est un reflet de la pratique clinique qui prend en compte les comorbidités et l'historique du patient. Les analyses ont été ajustées pour certaines de ces divergences (Jiang 2015, Newcomer 2018, Ng-Mak 2019b).
- Les hospitalisations de toutes causes et en psychiatrie sont moindres chez les patients traités par la lurasidone que chez ceux traités avec la quétiapine. La durée des hospitalisations en psychiatrie semble plus courte chez les patients recevant de la lurasidone comparativement à la quétiapine (Newcomer).
- Les hospitalisations de toutes causes sont moindres chez les patients recevant de la lurasidone comparativement à l'olanzapine, à la quétiapine et à la rispéridone (Ng-Mak 2019b).
- La lurasidone diminue le nombre d'hospitalisations et le nombre de visites à l'urgence comparativement à l'aripiprazole (Jiang).

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

Pour le trouble bipolaire, les données proviennent de cohortes rétrospectives utilisant des bases de données américaines afin d'évaluer l'utilisation des ressources en santé chez les adultes atteints d'un trouble bipolaire et recevant un antipsychotique en monothérapie ou en association. Les principaux constats relevés sont :

- Les caractéristiques des patients varient selon le traitement prescrit (Ng-Mak 2019a, Niu 2021a, Niu 2021b).
- Les patients traités par la lurasidone ont un risque moindre d'avoir une hospitalisation de toutes causes que ceux traités avec l'aripiprazole, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone et un risque plus faible d'être d'hospitalisés en psychiatrie que ceux recevant de l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone. Toutefois, le nombre de patients recevant de la lurasidone est faible comparativement aux autres antipsychotiques étudiés (Ng-Mak 2019a).
- En association avec un stabilisateur de l'humeur (lithium ou acide valproïque), les hospitalisations de toutes causes ou en psychiatrie sont moins fréquentes chez les patients recevant de la lurasidone que chez ceux traités avec l'olanzapine, la quétiapine et la ziprasidone. De plus, la durée d'hospitalisation, toutes causes confondues, est plus courte avec la lurasidone qu'avec l'olanzapine et la quétiapine (Niu 2021a).
- En monothérapie, les patients traités avec la lurasidone ont un risque plus faible d'avoir une hospitalisation, toutes causes confondues, que ceux traités avec la quétiapine et l'olanzapine, et un risque moindre d'être d'hospitalisé pour une raison associée au trouble bipolaire de type I que ceux recevant de la rispéridone et de la quétiapine. La durée d'hospitalisation en psychiatrie est plus courte avec la lurasidone qu'avec la quétiapine (Niu 2021b).

Ces études comportent toutefois des limites qui entrainent de l'incertitude sur la généralisation de leurs résultats au contexte clinique québécois. Par exemple :

- Bien que les données proviennent d'assureurs publics et privés, le système de santé américain diffère grandement du système québécois, ce qui rend ardue la généralisation des résultats à la population québécoise.
- Les données proviennent de base de données administratives et n'ont pas été collectées pour des fins de recherche. Ainsi, certains éléments cliniques ou modificateurs de l'effet ne peuvent être pris en compte en l'absence de données disponibles, notamment la sévérité de la maladie, les symptômes présents, le statut fonctionnel et le statut socio-économique. Pour les paramètres disponibles, les erreurs de codifications et des données manquantes pourraient aussi avoir une incidence sur les résultats.
- Les analyses sont basées sur le renouvellement des prescriptions plutôt que sur la prise du traitement par le patient, ce qui peut engendrer des disparités.
- Dans certaines études, l'année de commercialisation de Latuda[MC] par rapport à celle de ses comparateurs pourrait avoir des répercussions. Les cliniciens doivent se familiariser avec les nouvelles molécules et leurs habitudes de prescription évoluent dans le temps.

Analyse d'impact budgétaire

Bien que le risque de mésusage soit estimé faible, une augmentation du recours à la lurasidone est attendue advenant le transfert à la section régulière des listes des médicaments. Ainsi, l'INESSS a réalisé une analyse comportant 2 scénarios, dont un inférieur (scénario 1) et un autre supérieur (scénario 2) afin d'estimer l'ampleur des coûts additionnels qui pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ. Celle-ci se base

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).

sur les données de facturation de la RAMQ des antipsychotiques atypiques. Les principales hypothèses sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs	
	INESSS – Scénario 1[a]	**INESSS – Scénario 2[b]**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel d'ordonnances standardisées à 14 jours des antipsychotiques atypiques oraux (sur 3 ans)[c]	3,65 M, 3,71 M et 3,77 M	
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de la lurasidone – transfert à la section régulière (sur 3 ans)[d]	2,6, 2,6 et 2,7 %	3,6, 4,2 et 4,9 %
Principale provenance de ces parts de marché (proportionnelle au marché)	Antipsychotiques atypiques oraux	
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen par ordonnance standardisée à 14 jours		
Aripiprazole	19 $	
Lurasidone	27 $	
Olanzapine	14 $	
Quétiapine	13 $	
Rispéridone	10 $	
Ziprasidone	42 $	

M : Million.

a Scénario inférieur selon lequel l'augmentation du recours à la lurasidone se limite à l'inclusion des demandes d'autorisation refusées par la RAMQ pour le remboursement par la mesure du patient d'exception ou en médicament d'exception.

b Scénario supérieur selon lequel l'augmentation du recours à la lurasidone est établie en prenant en considération des données de réclamations aux assureurs privés ainsi que l'impact d'un transfert récent à la section régulière de la *Liste des médicaments*, celui de la duloxétine.

c Inclut tous les antipsychotiques atypiques oraux inscrits sur les listes des médicaments, à l'exception de la quétiapine 25 mg qui n'a pas été jugée être un comparateur adéquat que la lurasidone pourrait aller remplacer ou déplacer.

d Projections sur 3 ans des parts de marché de la lurasidone, ces dernières comparées à celles de la situation actuelle, c'est-à-dire sans transfert à la section régulière (2,4 %, 2,4 % et 2,5 %).

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 du transfert de la lurasidone à la section régulière de la *Liste des médicaments* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
Scénario 1[a]				
IMPACT BRUT				
RAMQ[b,c]	151 008 $	156 216 $	160 875 $	468 099 $
Nombre d'ordonnances[d]	94 219	97 468	100 375	292 062
IMPACT NET				
RAMQ[b,e]	92 360 $	95 314 $	97 922 $	285 596 $
Analyse alternative[f]				155 950 $
Scénario 2[g]				
IMPACT BRUT				
RAMQ[b,c]	912 758 $	1 416 356 $	1 944 792 $	4 273 906 $
Nombre d'ordonnances[d]	130 530	157 537	185 412	473 479
IMPACT NET				
RAMQ[b,e]	558 260 $	864 173 $	1 183 769 $	2 606 202 $
Analyse alternative[f]				1 426 334 $

a Scénario inférieur selon lequel l'augmentation du recours à la lurasidone se limite à l'inclusion des demandes d'autorisation refusées par la RAMQ pour le remboursement par la mesure du patient d'exception ou en médicament d'exception.

b À des fins de simplification, il est présumé que ces coûts sont entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en prennent une partie en charge par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.

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

d Les ordonnances sont standardisées pour une durée de 14 jours.

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

f Cette analyse compare la lurasidone seulement aux antipsychotiques atypiques oraux à plus faible risque métabolique (aripiprazole et ziprasidone) inscrits sur les listes des médicaments.

g Scénario supérieur selon lequel l'augmentation du recours à la lurasidone est établie en prenant en considération des données de réclamation aux assureurs privés ainsi que l'incidence d'un transfert récent à la section régulière de la *Liste des médicaments*, celui de la duloxétine.

Ainsi, selon le scénario 1, des coûts additionnels de 155 950 à 285 596 $ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 années suivant le transfert de la lurasidone à la section régulière. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle l'ensemble des patients ayant obtenu un refus à la suite d'une demande d'autorisation de paiement consommeraient la lurasidone au lieu d'un autre antipsychotique atypique oral.

Selon le scénario 2, des coûts supplémentaires de 1 426 334 à 2 606 202 $ sont estimés sur le budget de la RAMQ. Ces estimations s'appuient sur la plausibilité d'un recours 2 fois plus important à la lurasidone suivant un transfert à la section régulière à la 3e année, suivant une augmentation de 50 % (année 1) et de 75 % (année 2). Des données de réclamations pour la lurasidone aux assureurs privés qui n'appliquent pas forcément les critères d'utilisation de la *Liste des médicaments* ainsi que celles d'un transfert récent à la section régulière de la *Liste des médicaments*, celui de la duloxétine, ont été prises en considération pour établir ce scénario supérieur. Une augmentation de l'usage de la duloxétine plus importante que celle anticipée a été observée à la suite de son changement de statut il y a 2 ans. L'INESSS a donc tenu compte de ces données malgré des limitations majeures pour éviter une sous-estimation des projections.

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

Ainsi, ce scénario représente l'impact, appliqué à la lurasidone, d'une augmentation substantielle de l'usage similaire, soit 100 % de plus.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

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

- La valeur thérapeutique de la lurasidone a déjà été reconnue pour le traitement de la schizophrénie et des épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I. L'utilisation en pratique clinique est principalement pour ces 2 indications.
- Les risques d'usage hors indication ne diffèrent pas des autres antipsychotiques atypiques oraux inscrits à la section régulière des listes des médicaments. L'INESSS est d'avis que le risque de mésusage de la lurasidone est faible advenant son transfert à la section régulière des listes.
- Si l'on s'appuie sur des cohortes rétrospectives utilisant des bases de données américaines, la lurasidone semble diminuer les hospitalisations tant pour les troubles psychotiques qu'affectifs. Toutefois, de nombreuses limites entourent l'interprétation des résultats et ceux-ci sont difficilement généralisables au contexte québécois.
- Le coût d'acquisition de la lurasidone est plus élevé que celui des autres antipsychotiques atypiques oraux. De plus, les données disponibles quant à une potentielle réduction de l'utilisation des ressources en santé par la lurasidone sont trop incertaines pour être utilisées au sein d'une évaluation économique. Il est donc difficile d'évaluer si le coût toujours plus élevé de la lurasidone est justifié par d'autres bienfaits.
- Des coûts additionnels sont à prévoir sur le budget de la RAMQ advenant un transfert à la section régulière. Ceux-ci sont estimés minimalement d'environ 0,3 M$ et pourraient atteindre jusqu'à 2,6 M$ aux cours des 3 prochaines années.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Heres S, Lambert M, Vauth R.** Treatment of early episode in patients with schizophrenia: The role of long acting antipsychotics. Eur Psychiatry 2014;29 Suppl 2:1409-13.
- **Huang H, Schmerold L, Dembek C, et coll.** Healthcare resource utilization, costs and treatment patterns in patients with bipolar disorder treated with lurasidone or cariprazine. J Med Econ 2021;24(1):352-62.
- **Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et coll.** Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis. Lancet 2019;394(10202):939-51.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Latuda[MC] – Épisodes dépressifs associés au trouble bipolaire de type I. Québec. Qc : INESSS;2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Latuda_2016_02.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS**). Latuda[MC] – Schizophrénie. Québec. Qc : INESSS;2014. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2014/Latuda_2014_10_CAV.pdf
- **Jiang Y, Ni W.** Health care utilization and treatment persistence associated with oral paliperidone and lurasidone in schizophrenia treatment. J Manag Care Spec Pharm 2015;21(9):780-92.
- **Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP,** et coll. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005;353(12):1209-23.
- **Newcomer JW, Ng-Mak D, Rajagopalan K, et coll.** Hospitalization outcomes in patients with schizophrenia after switching to lurasidone or quetiapine: A US claims database analysis. BMC Health Serv Res 2018;18(1):243.

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).

- **Ng-Mak D, Halpern R, Rajagopalan K, et coll.** Hospitalization risk in bipolar disorder patients treated with lurasidone versus other atypical antipsychotics. Curr Med Res Opin 2019a;35(2):211-9.
- **Ng-Mak D, Messali A, Huang A, et coll.** Hospitalization risk in patients with schizophrenia treated with dose-equivalent antipsychotics. Am J Manag Care 2019b;25(14 Suppl):S27986.
- **Niu X, Dennen S, Dembek C, et coll.** Hospitalization risk for adults with bipolar I disorder treated with oral atypical antipsychotics as adjunctive therapy with mood stabilizers: A retrospective analysis of medicaid claims data. Curr Ther Res Clin Exp 2021a;94:100629.
- **Niu X, Veeranki P, Dennen S, et coll.** Hospitalization risk among adults with bipolar I disorder treated with lurasidone versus other oral atypical antipsychotics: A retrospective analysis of Medicaid claims data. Curr Med Res Opin 2021b;37(5):839-46.
- **Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et coll.** Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 2020;7(1):64-77.
- **Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).** (2017) Rapport annuel de gestion 2016-2017. [En ligne.] https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/rappann1617.pdf
- **Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).** (2021) Rapport annuel de gestion 2020-2021. [En ligne.] https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/rapport-annuel-2020-2021.pdf
- **Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et coll.** Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2018;20(2):97-170.

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).

OSPHENA[MC]

Atrophie vulvovaginale liée à la ménopause

Avis transmis au ministre en septembre 2022

Marque de commerce : Osphena
Dénomination commune : Ospémifène
Fabricant : Duchesnay
Forme : Comprimé
Teneur : 60 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 Osphena[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'atrophie vulvovaginale (AVV) liée à la ménopause, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ospémifène est un modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes. Il agit comme agoniste des récepteurs localisés au niveau de l'épithélium vulvaire et vaginal et du tissu osseux et comme antagoniste de ceux du tissu mammaire. Il exerce également un faible effet agoniste au niveau de l'endomètre. Il est indiqué chez les femmes ménopausées pour le traitement de la dyspareunie ou de la sécheresse vaginale modérées à graves, des symptômes de l'AVV, un composant du syndrome génito-urinaire de la ménopause.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation d'Osphena[MC] par l'INESSS. Le fabricant demande qu'il soit inscrit à la section régulière des listes des médicaments.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la condition médicale

Données épidémiologiques

La ménopause correspond à l'arrêt physiologique des menstruations lié à la diminution de la production d'œstrogènes par les follicules ovariens. L'âge moyen de sa survenue est d'environ 50 ans; bien qu'il varie

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

de façon importante, la majorité des femmes l'atteignent entre 45 et 55 ans. La probabilité d'observer des modifications histologiques de la muqueuse vulvaire et vaginale chez les femmes ménopausées augmente au fil des ans. Environ 50 % d'entre elles souffriraient d'AVV après 7 à 10 ans de ménopause et jusqu'à 75 % par la suite. Il y aurait près de 7,5 millions de femmes ménopausées au pays (Statistique Canada 2016, Belisle 2006). L'AVV pourrait donc potentiellement concerner jusqu'à 5,6 millions de Canadiennes. Sa prévalence exacte est difficile à estimer, car ce problème est rarement abordé par les patientes avec leur médecin. Toutefois, 40 à 50 % des femmes ménopausées éprouveraient des symptômes, qui seraient d'intensité modérée à sévère dans 55 à 62 % des cas (Nappi 2010).

Physiopathologie de l'AVV

L'AVV liée à la ménopause est une conséquence du déficit chronique en œstrogènes. La quantité moindre de glycogène disponible mène à une augmentation du pH vaginal et à une réduction de la lubrification, ce qui conduit à l'amincissement de l'épithélium vaginal. Histologiquement, cela se traduit notamment par une diminution de la proportion relative de cellules superficielles et par une augmentation des cellules parabasales au frottis vaginal.

Symptomatologie, répercussions et évolution

Les symptômes les plus souvent rapportés sont la sécheresse vaginale (55 à 85 %) et la dyspareunie (29 à 55 %) (Angelou 2020, Naumova 2018, Krychman 2017). L'irritation, les infections vaginales et urinaires et les douleurs lors de la miction sont également des symptômes associés. L'AVV gêne les relations intimes et peut également nuire à la qualité de vie globale des patientes en entravant les activités sportives et même, celles sociales et de la vie quotidienne. À long terme, en l'absence de traitement, les anomalies atrophiques peuvent devenir irréversibles.

Prise en charge actuelle

Lorsque l'AVV est de faible intensité, les hydratants vaginaux non médicamenteux sont généralement suffisants pour soulager la sécheresse et les lubrifiants, pour réduire les frictions et l'inconfort lors des rapports sexuels. Ces options ne sont toutefois pas inscrites sur les listes des médicaments. L'hormonothérapie de substitution administrée par voie vaginale (ultérieurement, hormonothérapie vaginale) est requise lorsque les symptômes d'AVV sont d'intensité modérée à sévère. Elle fournit les œstrogènes pour renverser l'atrophie des tissus et soulager les symptômes locaux. L'hormonothérapie vaginale peut être administrée en combinaison avec une hormonothérapie systémique chez les femmes également aux prises avec des symptômes vasomoteurs. Il s'agit d'estradiol-17ß sous forme de comprimé vaginal (Vagifem[MC] 10) ou d'anneau vaginal (Estring[MC]) ainsi que d'œstrogènes conjugués (Premarin[MC]) ou d'estrone (Estragyn[MC]) sous forme de crèmes vaginales.

Besoin de santé

Une hormonothérapie adéquate conduit notamment à une réduction de la sécheresse des muqueuses, de l'inconfort et des douleurs lors des rapports sexuels ou autres activités touchées par les symptômes d'AVV. Les options de traitement d'hormonothérapie vaginale inscrites sur les listes des médicaments ont été démontrées efficaces pour le soulagement de la sécheresse vaginale et de la dyspareunie.

Il existe toutefois un besoin important pour les patientes se trouvant dans l'incapacité de recourir à l'hormonothérapie vaginale en raison de problèmes importants de mobilité (p. ex., arthrite sévère) 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).

d'accessibilité (p. ex., prothèse vaginale, obésité morbide), notamment. Une option de traitement administrée par voie orale pourrait venir répondre au besoin de ces patientes.

Certaines femmes sont par ailleurs réticentes à se voir prescrire une hormonothérapie vaginale ou ne poursuivent pas leur traitement en raison la commodité moindre de ces options. En effet, les crèmes vaginales présentent l'inconvénient d'être salissantes, peuvent générer de l'inconfort (sensations de brûlure) ou être perçues comme non hygiéniques. Pour ces raisons, elles sont davantage utilisées en présence de symptômes externes (p. ex., fissures vulvaires) ou lorsque les comprimés vaginaux ne soulagent pas adéquatement les symptômes. L'anneau vaginal est utilisé par un nombre plus restreint de femmes; un calibre vaginal étroit peut limiter son utilisation. Il existe un besoin d'options de traitement efficaces et sécuritaires dont l'utilisation soit suffisamment aisée pour favoriser la satisfaction et l'observance de ces patientes et ainsi assurer une prise en charge optimale de leurs symptômes.

Un certain nombre de femmes exprime des craintes relatives aux effets indésirables de l'hormonothérapie (événements thromboemboliques, cancer de l'endomètre, cancer du sein) (Kingsberg 2013), et ce, sans distinction pour la voie d'administration. Il convient de noter à cet égard qu'il existe un besoin de mieux les informer sur la différence importante de profil d'innocuité de l'hormonothérapie systémique et de l'hormonothérapie vaginale. En effet, une étude prospective d'une durée de 18 ans n'a mis en évidence aucun surrisque cardiovasculaire ou de survenue de cancer chez les patientes utilisant l'hormonothérapie vaginale (Bhupathiraju 2018). Par ailleurs, une revue systématique récente n'a pas mis en évidence de risque accru d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre lié à l'hormonothérapie vaginale (Constantine 2019). Les dernières lignes directrices de pratique clinique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (Johnston 2021) précisent que l'absorption systémique des faibles doses d'œstrogènes administrées par voie vaginale n'est pas cliniquement significative. Pour ces raisons, il y est considéré qu'elles constituent une option sécuritaire pour les patientes ayant des antécédents de cancer du sein. La force de la recommandation ainsi que le niveau de preuve des données sur lesquelles elle repose sont élevés.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, celles rapportant les résultats de 4 essais contrôlés à répartition aléatoire (Bachmann 2012, Portman 2013 et 2014, Archer 2019 et Goldstein 2014) et d'une phase de prolongation (Simon 2013 et 2014) ainsi qu'une méta-analyse en réseau non publiée soumise par le fabricant sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

<u>Efficacité contre placebo</u>

Quatre publications qui rapportent les résultats de 3 essais contrôlés à répartition aléatoire de phase 3 d'une durée de 12 semaines évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'ospémifène ont été soumises. Il s'agit de l'étude 15-50310 (étude 310, Bachmann 2010), de l'étude 15-50821 (étude 821, Portman 2013 et 2014) et de l'étude 15-1710231 (étude 231, Archer 2019). Les phases de prolongation de l'étude 310 (310x et 312), jusqu'à 52 semaines chez les femmes ayant un utérus intact d'une part (Simon 2013) et chez celle ayant subi une hystérectomie, d'autre part (Simon 2014), ont également été évaluées. Pour être incluses dans ces essais, les participantes devaient présenter 5 % de cellules superficielles ou moins au frottis vaginal, un pH vaginal supérieur à 5 ainsi qu'au moins un symptôme d'AVV d'intensité modérée à sévère. Les patientes incluses dans l'étude 231 et la publication de Portman 2014 (821) avaient la sécheresse vaginale comme symptôme le plus incommodant, celles de l'étude de Portman 2013 (821) étaient

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).

davantage incommodées par la dyspareunie; l'étude 310 incluait des patientes indépendamment du symptôme d'AVV qui les touchait le plus. Les patientes y étaient réparties aléatoirement pour notamment recevoir l'ospémifène par voie orale à la dose de 60 mg ou un placebo, tous les matins en mangeant, pendant 12 semaines. Une stratification selon le niveau de sévérité du symptôme le plus incommodant a été réalisée dans les études 821 et 231. L'utilisation de lubrifiant non hormonal était permise et encouragée.

Les co-paramètres principaux évalués sont la variation, à la semaine 12 par rapport aux valeurs de départ, de la proportion relative des cellules superficielles et celle des cellules parabasales au frottis vaginal (index de maturation vaginale), du pH vaginal et de la sévérité du symptôme le plus incommodant d'AVV. Cette dernière était évaluée par les patientes sur une échelle de Likert allant de 0 (aucun symptôme) à 3 (intensité importante). Dans chacune des études, des ajustements ont été apportés afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha) liée à la multiplicité des tests pour les 4 co-paramètres. Le tableau qui suit présente les principaux résultats, obtenus selon l'analyse en intention de traiter.

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

Principaux résultats d'efficacité des études contre placebo

Paramètre d'évaluation[a]	Ospémifène 60 mg		Placebo		Valeur p[b]
ÉTUDE 310 (BACHMANN 2010)					
	Valeur initiale (n = 276)	**Variation[c]**	**Valeur initiale (n = 268)**	**Variation[c]**	
Cellules superficielles (%)	1,0 (3,4)	10,8	0,9 (2,6)	2,2	p < 0,001
Cellules parabasales (%)	39,3 (39,0)	-30,1	38,5 (37,6)	4,0	p < 0,001
pH vaginal moyen[d]	6,4 (0,8)	-1,0	6,3 (0,7)	-0,10	p < 0,001
Sévérité de la sécheresse vaginale	2,4 (0,6)	-1,3	2,4 (0,5)	-0,8	p = 0,021
Sévérité de la dyspareunie	2,6 (0,7)	-1,2	2,7 (0,6)	-0,9	p = 0,023
ÉTUDE 821 – DYSPAREUNIE (PORTMAN 2013)					
	Valeur initiale (n = 303)	**Variation[c]**	**Valeur initiale (n = 302)**	**Variation[c]**	**Valeur p[b]**
Cellules superficielles (%)	0,7 (1,4)	12,3	0,8 (1,77)	1,7	p < 0,0001
Cellules parabasales (%)	51,1 (38,2)	-40,2 (38,8)	50,6 (39,9)	0 (30)	p < 0,0001
pH vaginal[c]	6,3 (0,8)	-0,9	6,3 (0,8)	-0,1	p < 0,0001
Sévérité de la dyspareunie[e]	2,7 (0,5)	-1,5	2,7 (0,5)	-1,2	p = 0,0001
ÉTUDE 821 – SÉCHERESSE VAGINALE (PORTMAN 2014)					
	Valeur initiale (n = 160)	**Variation[c]**	**Valeur initiale (n = 154)**	**Variation[c]**	**Valeur p[b]**
Cellules superficielles[f] (%)	1,2 (3,2)	7,0 (-4,6)	0,9 (1,7)	0,0 (-11,6)	p < 0,001
Cellules parabasales[g] (%)	45,9 (40,7)	-31,7 (2,1)	45,6 (40,5)	-3,9 (2,2)	p < 0,001
pH vaginal[c]	6,2 (0,8)	-0,9 (0,1)	6,3 (0,8)	-0,2(0,1)	p < 0,001
Sévérité de la sécheresse vaginale[e]	2,5 (0,5)	-1,3 (1,1)	2,5 (0,5)	-1,1 (1,1)	p = 0,08
ÉTUDE 231 (ARCHER 2019)					
	Valeur initiale (n = 313)	**Variation[b]**	**Valeur initiale (n = 314)**	**Variation[b]**	**Valeur p[b]**
Cellules superficielles[g] (%)	3,0 (7,6)	7,8	2,9 (6,9)	0,6	p < 0,001
Cellules parabasales[g] (%)	25,8 (33,3))	-23,7	28,3 (33,1)	-1,9	p < 0,0001
pH vaginal[c]	6,1 (0,7)	-1,0	6,1 (0,7)	-0,3	p < 0,0001
Sévérité de la sécheresse vaginale[e]	2,5 (0,5)	1,3	2,5 (0,5)	-0,9	p < 0,0001

a À moins d'une mention contraire, les valeurs présentées sont des moyennes (écart-type).
b Valeur p pour la différence de variation par rapport au placebo après 12 semaines de traitement.
c Variation à 12 semaines par rapport à la valeur initiale.
d Sur une échelle logarithmique de 0 à 14 unités. Le pH vaginal varie de 3,8 à 4,5. Il est habituellement augmenté chez les femmes ménopausées, de façon plus marquée en cas d'atrophie vulvaire et vaginale.
e Évaluée par les patientes sur une échelle de Likert allant de 0 (aucun symptôme) à 3 (intensité importante).
f Proportion médiane (écart-type).
g Moyenne des moindres carrés (écart-type).

Qualité méthodologique

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

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique.

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 risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- Les caractéristiques de départ des patientes sont généralement bien équilibrées entre les groupes de chacune des études. Une stratification selon le niveau de sévérité du symptôme le plus incommodant a été réalisée dans deux d'entre elles, ce qui est jugé pertinent.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte de la condition, puisqu'il permet d'apprécier des éléments objectifs (index de maturation vaginale, pH vaginal) en plus des principaux symptômes de l'AVV (sécheresse vaginale et dyspareunie).
- Leur plan statistique est adéquat pour apprécier les résultats des 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 patientes incluses sont généralement suffisamment détaillées. Les participantes étaient âgées de 58 à 60 ans et avaient un pH vaginal variant de 6,1 à 6,4, une proportion de cellules superficielles comprise entre 0,7 et 3,0 % et de cellules parabasales entre 26 et 51 %. Le délai moyen depuis la survenue de la ménopause varie d'environ 8 à 15 ans et la proportion de patientes ayant un utérus intact, de 42 à 46 %. La proportion de patientes rapportant la dyspareunie comme le symptôme le plus incommodant est de 46 % dans l'étude 310 et de 66 % dans l'étude 821. La proportion de patientes rapportant la sécheresse vaginale comme le symptôme le plus incommodant est de 34 % dans l'étude 821, de 39 % dans l'étude 310 et de 100 % dans l'étude 231 pour laquelle il s'agissait d'un critère d'inclusion.
- La population étudiée présente un certain degré d'hétérogénéité, mais est somme toute représentative de celle des femmes qui seraient traitées au Québec.
- En ce qui a trait au comparateur, le placebo n'est pas le comparateur le plus pertinent, puisque les patientes ont accès depuis longtemps à divers produits d'hormonothérapie vaginale pour la prise en charge de la dyspareunie et d'autres symptômes d'AVV liée à la ménopause.

Principales conclusions issues des données d'efficacité contre placebo

Ces études démontrent qu'après 12 semaines de traitement, l'ospémifène à raison de 60 mg par jour améliore les co-paramètres principaux (indice de maturation vaginale, pH vaginal et sévérité des symptômes) de façon statistiquement significative par rapport au placebo, à l'exception de la sécheresse vaginale chez les femmes de l'étude 821 dont c'était le symptôme le plus incommodant. L'ampleur de la différence observée entre les groupes traités et les groupes placebo en matière de variation de la sévérité de la dyspareunie ou de la sécheresse vaginale est toutefois d'une ampleur modeste (-0,2 à -0,5).

Par ailleurs, l'amélioration de l'indice de maturation vaginale et du pH vaginal par rapport au placebo semble significative dès la semaine 4. Ces résultats sont toutefois considérés comme exploratoires en raison de l'absence d'ajustement pour la multiplicité des tests statistiques pour les paramètres secondaires. Les comprimés oraux d'ospémifène semblent également procurer des bénéfices numériquement supérieurs à ceux du placebo en ce qui concerne la réduction de la sévérité des symptômes dès 4 semaines de traitement. La signification statistique de ces analyses exploratoires pour ces appréciations subjectives n'a toutefois été atteinte que dans une seule des trois études (231).

<u>Innocuité</u>

L'évaluation de l'innocuité repose sur l'ensemble des études d'efficacité présentées précédemment auxquelles s'ajoute une étude d'innocuité 15-50718 (étude 718, Goldstein 2014).

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).

Effets indésirables généraux
La fréquence d'effets indésirables soulevés dans l'ensemble des études était plus importante chez les patientes traitées par l'ospémifène que chez celles des groupes placebos. Les plus fréquents sont les bouffées de chaleur, rapportées chez 6,3 à 12,6 % des patientes ayant reçu l'ospémifène et 2,0 à 6,5 % de celles ayant reçu le placebo. Les candidoses vaginales et infections mycotiques vulvovaginales ont été plus fréquemment signalées chez les femmes ayant reçu l'ospémifène que chez celles des groupes placebos (3,3 à 9,6 % contre 0,4 à 3,2 % dans les groupes placebos), hormis dans l'étude 231 où elles étaient plus fréquentes dans le groupe placebo (18,1 % contre 13,6 %). La fréquence des effets indésirables graves était variable et ne défavorisait pas un groupe de façon constante d'une étude à l'autre. L'innocuité différentielle a conduit à un taux d'abandon accru dans les études 821 et 718, avec un taux d'abandon lié aux effets indésirables semblable à celui de l'étude d'innocuité non comparative (312), de l'ordre de 10 %.

Variations des concentrations d'hormones sexuelles
Au cours des études, une augmentation des concentrations de la SHBG (*Sex Hormon Binding Globulin*) a été observée avec de légères diminutions de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH); les niveaux d'œstrogènes sont quant à eux demeurés semblables à ceux de départ. Une légère augmentation des niveaux de testostérone totale a été observée, alors que ceux de testostérone libre sont demeurés inchangés. Des observations semblables ont été faites dans les études allant jusqu'à 52 semaines de traitement.

Effets sur l'endomètre
L'augmentation moyenne de l'épaisseur de l'endomètre chez les femmes ayant reçu l'ospémifène dans les études à 12 semaines a été de 0,68 mm (0,72 à 1,14 mm dans les études à plus long terme) contre 0,15 mm dans les groupes placebos. Aucun cas d'hyperplasie ou de carcinome n'a été constaté dans les études de 12 semaines. Une prolifération légère ou active de l'endomètre a été observée chez certaines patientes et un cas d'hyperplasie a été détecté au cours l'étude 718. Les proportions de patientes ayant un endomètre d'une épaisseur supérieure ou égale à 5 ou 8 mm au cours du programme de développement clinique sont respectivement de 8,4 et 1,4 % chez les femmes ayant reçu l'ospémifène et de 2,5 et 0,4 % dans les groupes placebos. La survenue de saignements vaginaux chez les patientes ayant un utérus intact n'indiquait pas de signal clair en défaveur de l'un ou l'autre des groupes; la différence observée dans l'étude 718, d'une durée de 52 semaines (5 patientes [1,4 %] ayant reçu l'ospémifène, 0 dans le groupe placebo) était celle dont l'ampleur était la plus importante.

Troubles thromboemboliques
Quatre événements thromboemboliques ont été rapportés au cours des différentes études. Une patiente de l'étude 821 et une de l'étude 718 ont subi une thrombose veineuse profonde; une autre patiente de l'étude 718 a subi un accident vasculaire cérébral et dans l'étude 312, une patiente a souffert d'une thrombophlébite superficielle. Ces événements ont été considérés comme vraisemblablement liés à la prise d'ospémifène par les investigateurs.

En conclusion, les résultats des différentes études évaluant l'innocuité de l'ospémifène, allant jusqu'à un maximum de 52 à 64 semaines de traitement, indiquent que la fréquence de survenue d'effets indésirables est supérieure dans les groupes ayant reçu l'ospémifène que dans les groupes placebos. Ils montrent que l'effet indésirable pour lequel le lien de causalité avec l'utilisation d'ospémifène semble le

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).

plus clair sont les bouffées de chaleur. Elles confirment le potentiel d'événements thromboemboliques et d'effets prolifératifs dans l'endomètre, augmentant potentiellement le risque de cancer de l'endomètre. La survenue possible de ces effets indésirables requiert un consentement éclairé de la part des patientes, des précautions d'emploi et un suivi clinique approprié. Il est déploré que les données évaluées ne permettent pas une appréciation adéquate des effets de l'ospémifène sur la dysfonction sexuelle et la qualité de vie des patientes.

Comparaison indirecte

En l'absence de données comparant l'efficacité différentielle de l'ospémifène aux produits d'hormonothérapie vaginale, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée. Cette dernière a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ospémifène à celles des traitements standards de l'AVV. La population ciblée est celle des femmes ménopausées ayant reçu un diagnostic d'AVV, que leur utérus soit intact ou non. Les données cliniques sont tirées de 25 essais contrôlés à répartition aléatoire de phase 3 qui évaluent l'efficacité de l'ospémifène par rapport à celle de comprimés vaginaux et d'un anneau vaginal d'estradiol ainsi que d'une crème d'œstrogènes conjugués, notamment. Les paramètres d'efficacité retenus incluent le pourcentage de cellules superficielles et de cellules parabasales, le pH vaginal et la sévérité du symptôme le plus incommodant rapporté par les patientes (sécheresse vaginale ou dyspareunie).

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

- La méthodologie de la MAenR est jugée adéquate.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et ont été établis en fonction des critères PICO, soit la population, l'intervention, le comparateur, les paramètres évalués et les devis d'étude. Les comparateurs choisis sont pertinents bien qu'ils auraient pu être restreints à ceux inscrits sur les listes. Les populations ciblées et les paramètres d'efficacité choisis sont bien définis et pertinents.
- Elle a été réalisée selon une approche bayésienne.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier des études pertinentes. Toutefois, l'exclusion d'une étude évaluant l'efficacité de comprimés vaginaux d'estradiol a été justifiée par l'absence de paramètres d'intérêt. Or, cette étude apprécie les 4 co-paramètres d'intérêt utilisés dans la majorité des études examinant l'efficacité de traitements pour la prise en charge de l'AVV. La vérification des raisons d'exclusion de plusieurs autres études a révélé d'autres inexactitudes. Cela laisse donc penser que certaines études pertinentes pourraient ne pas avoir été sélectionnées ou incluses.
- Les analyses de la qualité des études indiquent qu'une majorité d'études présentent un risque faible de biais; il convient toutefois de noter que l'appréciation d'un grand nombre de sources potentielles de biais était jugée comme incertaine.
- Les caractéristiques de base des patientes incluses dans les différentes études étaient relativement comparables d'une étude à l'autre. Il ne peut toutefois pas être totalement exclus que les différences numériques observées, notamment en ce qui a trait aux scores de sévérité des symptômes, au pourcentage de cellules superficielles et au pH vaginal puissent influencer les résultats.
- Cette MAenR ne permet pas d'apprécier l'innocuité différentielle de l'ospémifène par rapport aux standards de soins inscrits sur les listes en ce qui a trait aux principaux effets indésirables d'intérêt (bouffées de chaleur, événements thromboemboliques et risque prolifératif dans l'endomètre) 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).

raison de l'absence de données rapportées en ce qui a trait à ces paramètres dans les études évaluant les traitements comparateurs.

Les résultats de cette MAenR indiquent que l'ospémifène serait supérieur au placebo pour l'amélioration des paramètres objectifs (index de maturation vaginale et pH vaginal) et subjectifs (sécheresse vaginale et dyspareunie), au même titre que les comparateurs considérés, mais son efficacité ne se distinguerait pas de celle de ces derniers. Les résultats montrent également une différence statistiquement significative en défaveur de l'ospémifène par rapport au placebo en ce qui a trait aux bouffées de chaleur, mais ne permet pas de le comparer aux autres options de traitement inscrites sur les listes des médicaments pour ce paramètre. Les analyses de sous-groupes réalisées indiquent que les différences entre les études quant aux caractéristiques de base ne conduisent pas à des conclusions différentes.

Indépendamment des limites qu'elle comporte, cette MAenR ne permet pas d'attribuer de bénéfices à l'ospémifène par rapport aux options d'hormonothérapie vaginale et confirme le caractère défavorable de l'ospémifène sur la survenue de bouffées de chaleur. Malgré les sources d'incertitude qui entourent ces résultats, ces derniers corroborent ceux d'autres comparaisons indirectes publiées (Bruyniks 2017, Li 2021).

Perspective du patient
Au cours de l'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune correspondance de patientes ou d'associations de patientes.

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

Le choix du traitement pour la prise en charge des symptômes d'AVV est basé sur la nature et la sévérité des symptômes ainsi que sur les préférences des patientes pour l'une ou l'autre des formes pharmaceutiques (crèmes, comprimés ou anneau). La présence d'un pessaire, d'antécédents de cancer du sein ou d'une incapacité à appliquer le traitement elle-même sont également pris en compte. L'évaluation de la réponse au traitement repose essentiellement sur la satisfaction des patientes et le soulagement des symptômes qu'elles rapportent puisqu'il n'y a pas nécessairement de corrélation entre l'apparence de la muqueuse et le soulagement des symptômes. Les préférences des patientes revêtent beaucoup d'importance afin de maximiser l'observance et donc, les bénéfices procurés par le traitement.

Les cliniciens consultés estiment que le besoin de santé principal réside dans le fait que la très grande majorité des patientes symptomatiques ne sont pas traitées. En effet, des 80 % de patientes ménopausées qui seraient atteintes d'AVV, seulement 20 % en parleraient à un professionnel de la santé et 10 % recevraient actuellement un traitement. Les lubrifiants et hydratants vaginaux ont rarement été essayés avant la mise en place d'un traitement d'hormonothérapie vaginale.

En pratique courante, les options de traitement actuellement disponibles sont efficaces, bien que leur utilisation puisse être incommodante pour certaines patientes en raison de leur voie d'administration vaginale. D'après certains cliniciens, il arrive que certaines patientes ne présentent pas une réponse adéquate au traitement (comprimés vaginaux) ou ne le tolèrent pas (sensations de brûlures vaginales 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).

inconfort/sensibilité de la muqueuse avec les crèmes, calibre du vagin trop petit pour l'anneau). Enfin, il y a des femmes qui ne peuvent pas utiliser les produits d'hormonothérapie vaginale en raison de troubles de la mobilité (p. ex., arthrite sévère) ou d'accessibilité (p. ex., prothèse vaginale, obésité morbide) et celles qui ne le veulent pas. Finalement, les situations où des femmes symptomatiques ne reçoivent pas de traitement (en raison de l'absence de diagnostic, de l'absence de traitement, de l'inefficacité du traitement ou de sa mauvaise observance, ce qui nuit à une prise en charge optimale) correspondent au besoin de santé à combler.

Selon certains cliniciens, le fait que l'ospémifène ne soit pas un œstrogène va probablement motiver certaines patientes à vouloir le recevoir, car elles ont étiqueté l'ospémifène comme une option de traitement « non hormonale ». Les cliniciens consultés estiment que le profil d'innocuité de l'ospémifène justifie d'y recourir principalement pour les patientes n'ayant pas répondu aux produits d'hormonothérapie vaginale, ne les ayant pas tolérés ainsi que chez celles ne désirant pas les utiliser mais qui auront été sensibilisées aux effets indésirables pouvant être associés à son utilisation.

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 :

Besoin de santé

- L'AVV est une condition sous-rapportée bien qu'elle puisse nuire considérablement à la qualité de vie des patientes; seule une faible proportion des femmes en souffrant en parlent à leur médecin et une proportion encore plus faible recevrait actuellement un traitement.
- Les différents produits d'hormonothérapie vaginale inscrits sur les listes ont été démontrés efficaces pour soulager la sécheresse vaginale et la dyspareunie associées à l'AVV.
- Certaines femmes ne peuvent pas utiliser les formulations vaginales en raison de troubles de la mobilité ou d'accessibilité.
- Certaines femmes ne présenteraient pas de réponse adéquate à l'hormonothérapie vaginale ou ne la tolèrent pas.
- D'autres femmes ne veulent pas (ou ne souhaitent plus) utiliser l'hormonothérapie vaginale, que ce soit en raison des inconvénients liés à son application ou par crainte des effets indésirables oestrogéniques de ces options (craintes basées sur les données d'innocuité de l'hormonothérapie systémique et non sur celles de l'hormonothérapie vaginale).

Bénéfices cliniques

- Les études évaluées démontrent que l'ospémifène permet de réduire le pH vaginal et d'améliorer de façon significative l'indice de maturation vaginale. Leurs résultats en ce qui a trait au soulagement des symptômes ressentis par les patientes sont toutefois jugés modestes. Les études évaluées ne permettent pas d'apprécier les effets du traitement sur la satisfaction des patientes vis-à-vis de leur traitement ou sur leur qualité de vie.
- Les résultats de la méta-analyse en réseau évaluée indiquent que l'ospémifène présente une efficacité semblable à celle des options d'hormonothérapie vaginale.
- Les données d'innocuité montrent une fréquence d'effets indésirables supérieure dans les groupes ayant reçu l'ospémifène que dans les groupes placebos. Les plus fréquemment rapportés sont les

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

bouffées de chaleur. Par ailleurs, des effets prolifératifs dans l'endomètre et un risque d'événement thromboembolique ont été mis en évidence. Ainsi, bien que le profil d'innocuité soit acceptable pour la plupart des patientes, le risque d'effets indésirables systémiques potentiellement graves, négligeables avec l'hormonothérapie vaginale à faible dose, ne peut être ignoré.

Besoin de santé

- L'ospémifène constitue la 1re option administrée par voie orale pour le traitement de l'AVV. De l'avis des cliniciens consultés, il comblerait le besoin des patientes ne pouvant recevoir de traitement administré par voie vaginale et constituerait une option additionnelle pour les femmes ayant une réponse non adéquate à l'hormonothérapie vaginale ou ne pouvant la tolérer.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis de reconnaître la valeur thérapeutique de l'ospémifène pour le traitement de l'atrophie vulvovaginale liée à la ménopause.

Motifs de la position majoritaire

- L'ospémifène est supérieur au placebo pour réduire la sévérité des principaux symptômes d'atrophie vulvovaginale (sécheresse vaginale, dyspareunie) ressentis par les patientes.
- Les membres estiment que, bien qu'il puisse être associé à certains effets indésirables systémiques, le profil d'innocuité de l'ospémifène est favorable chez la majorité des patientes.
- Ils sont d'avis que l'ospémifène comblerait le besoin des patientes n'étant pas candidates à l'hormonothérapie vaginale (p. ex., celles qui ont des troubles de la mobilité ou d'accessibilité) et constituerait une option de traitement additionnelle pour les patientes ne répondant pas adéquatement à cette dernière ou ne pouvant la tolérer.

Motifs de la position minoritaire

- Certains membres jugent que l'ampleur modeste de la réduction de la sévérité des symptômes évaluée par les patientes ne semble pas se distinguer de celle de l'hormonothérapie vaginale.
- Ils déplorent l'absence de données permettant d'apprécier l'efficacité de l'ospémifène chez des patientes n'ayant pas répondu adéquatement à l'hormonothérapie vaginale.
- Selon eux, l'action sur des récepteurs hormonaux situés au niveau d'autres tissus que l'épithélium vulvaire et vaginale expose les patientes à des effets indésirables systémiques, ce qui rend le profil d'innocuité de l'ospémifène moins favorable que celui de l'hormonothérapie vaginale.
- Certains membres sont préoccupés par la possibilité que la nature non oestrogénique de l'ospémifène influence les préférences des patientes en dépit de son profil d'effets indésirables moins favorable que celui de l'hormonothérapie vaginale.

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

Le prix de vente garanti soumis pour Osphena[MC] et celui de ses comparateurs, ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de l'AVV liée à la ménopause se trouvent dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition d'Osphena[MC] et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition mensuel[c]
Ospémifène Comprimé, 60 mg Osphena[MC]	60 mg, 1 fois par jour	[redacted] $/comprimé	[redacted] $
COMPARATEURS			
Estradiol Comprimé vaginal, 10 mcg Vagifem 10[MC]	10 mcg par jour x 14 jours, puis 10 mcg 2 fois/semaine	42,07 $/ 18 comprimés	42 $ (1er mois) 19 $ (mois suivants)
17β-estradiol Anneau vaginal, 2 mg Estring[MC]	1 anneau pour 3 mois	62,77 $/anneau	21 $/mois[d]
Œstrogènes conjugués Crème vaginale, 0,625 mg/g Premarin[MC]	0,5 g par jour x 14 jours, puis 0,5 g 2 fois/semaine	22,53 $/tube de 30 g	7 $ (1er mois)[d] 3 $ (mois suivants)
Estrone Crème vaginale, 1 mg/g Estragyn[MC]	0,5 g par jour x 14 jours, puis 0,5 g 2 fois/semaine	15,55 $/tube de 45 g	3 $ (1er mois)[d] 1 $ (mois suivants)

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou l'usage clinique courant.
b Prix tiré de la *Liste des médicaments* de juillet 2022 ou soumis par le fabricant.
c Une utilisation parfaite des médicaments est présumée. Ce coût exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d La quantité minimale de médicament que la patiente peut se procurer permet un traitement de plus d'un mois. Le coût d'acquisition mensuel moyen est alors rapporté.

À titre informatif, l'INESSS a émis une recommandation d'inscription avec conditions pour Imvexxy[MC] (INESSS 2022), qui se présente sous la forme de comprimés vaginaux d'estradiol, aux teneurs de 4 et 10 µg. Son coût d'acquisition mensuel est de 65 $ le 1er mois, puis de 29 $ les mois suivants. La décision du ministre est à venir.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) d'Osphena[MC] comparativement à l'hormonothérapie vaginale (Vagifem 10[MC], Estring[MC], Premarin[MC] et Estragyn[MC]) pour le traitement de l'AVV liée à la ménopause. Cette analyse se base sur les données d'efficacité et d'innocuité tirées de la MAenR non publiée soumise par le fabricant. À partir de ces données, le fabricant s'octroie un léger avantage par rapport à ses comparateurs dans son analyse.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate puisque la structure du modèle représente suffisamment bien l'évolution naturelle de l'AVV et que ses principaux intrants cliniques reposent sur la MAenR soumise. Bien que cette dernière comporte plusieurs limites et incertitudes, l'INESSS est d'avis qu'aucun gain significatif ne se dégage en faveur de l'un ou l'autre des traitements du point de vue de l'efficacité. Toutefois, certains éléments d'innocuité différentiels, mais

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).

difficilement quantifiables, sont ressortis de l'analyse des données, notamment en ce qui a trait à la fréquence des bouffées de chaleur ainsi qu'à un risque d'événements thromboemboliques et à un risque potentiellement accru de cancer de l'endomètre (Archer 2019, Bachmann 2010, Goldstein 2014, Portman 2013 et 2014 et Simon 2013). En effet, l'hormonothérapie vaginale est quant à elle considérée comme sécuritaire à ces égards (Bhupathiraju 2018, Constantine 2019). Compte tenu de ces éléments, l'INESSS est d'avis qu'il peut être plus informatif de réaliser une analyse coût-conséquences comparativement à l'hormonothérapie vaginale, laquelle permet de mettre de l'avant ces éléments ainsi que les données économiques des traitements.

Résultats de l'analyse coûts-conséquences comparant l'ospémifène à l'hormonothérapie vaginale pour le traitement de l'atrophie vulvovaginale liée à la ménopause (INESSS)

	Ospémifène	Hormonothérapie vaginale
Données cliniques		
Efficacité[a]	Les données de la MAenR suggèrent une efficacité comparable entre les traitements.	
Innocuité	L'ospémifène est associé à une fréquence plus importante de bouffées de chaleur et d'effets prolifératifs dans l'endomètre ainsi qu'à un risque accru d'événements thromboemboliques.	
Autres données		
Voie d'administration	Orale	Vaginale
Fréquence d'administration	1 fois par jour	2 fois par semaine ou 1 fois aux 3 mois
Données économiques		
Coût de traitement annuel[b]	529 $[c]	146 $[d]

AVV : atrophie vulvovaginale; MAenR : méta-analyse en réseau.

a L'appréciation de l'efficacité repose sur la sévérité du symptôme le plus incommodant de l'AVV.

b Ce coût inclut celui d'acquisition du médicament, des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Le coût de traitement annuel pour l'ospémifène tient compte de son utilisation réelle et est basé [redacted]

d Le coût moyen pondéré a été calculé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ et tient compte de l'utilisation réelle de l'hormonothérapie vaginale.

Pour les patientes qui sont actuellement traitées, mais qui tolèrent mal leur traitement ou n'y répondent pas bien, l'ospémifène représenterait une option de traitement additionnelle. Afin d'obtenir un coût de traitement annuel similaire à celui du coût moyen pondéré des produits d'hormonothérapie vaginale, un prix de vente inférieur d'au moins [redacted] % doit être présumé. D'ailleurs, il convient de rappeler qu'à ce prix, les bénéfices de santé seraient tout de même défavorables pour l'ospémifène en raison de l'innocuité. Pour les femmes qui ne sont pas candidates à l'hormonothérapie vaginale, donc qui ne sont actuellement pas traitées, il convient de préciser que l'efficience est difficilement mesurable sur la base de cette analyse.

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

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 est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription d'Osphena[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de l'atrophie vulvovaginale liée à la ménopause. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques ainsi que 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	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patientes admissibles et actuellement traitées par une hormonothérapie (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	10 291, 10 126 et 10 023
Nombre de patientes admissibles et n'étant actuellement pas traitées par une hormonothérapie (sur 3 ans)	s. o.	346, 677 et 1003
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'ospémifène (sur 3 ans)		
Patientes actuellement traitées par une hormonothérapie	[redacted], [redacted] et [redacted] %	0,7, 1,3 et 2 %
Patientes n'étant actuellement pas traitées par une hormonothérapie	0, 0 et 0 %	17, 33 et 50 %
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen de traitement	Par ordonnance	Par mois
Osphena[MC]	[redacted] $	[redacted] $
Vagifem 10[MC]	[redacted] $	17,99 $
Premarin[MC]	[redacted] $	8,29 $
Estring[MC]	[redacted] $	25,34 $
Estragyn[MC]	[redacted] $	6,44 $

s. o. : Sans objet.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patientes engendrerait une incidence budgétaire sur 3 ans de [redacted] $ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire anticipé pour la population ciblée par l'indication. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Par ailleurs, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès afin d'estimer le nombre de patientes admissibles à l'ospémifène et a réalisé son propre modèle d'analyse à partir de celles-ci. Cette approche permet notamment de réduire l'incertitude entourant les données épidémiologiques utilisées dans l'approche du fabricant. De plus, il convient de mentionner qu'une proportion importante de femmes diagnostiquées ne sont en ce moment pas traitées par une hormonothérapie puisque les options administrées par voie vaginale ne leur conviennent pas. Ainsi, l'ospémifène serait une option intéressante pour ces patientes et il est attendu qu'une plus grande proportion de patientes soient traitées (environ 10 %). Les autres modifications ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées 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).

- Parts de marché de l'ospémifène : Le fabricant estime obtenir des parts de marché en provenance des patientes actuellement traitées. Toutefois, selon l'INESSS, ces parts de marché anticipées semblent surestimées. Selon les cliniciens consultés, les parts de marché proviendraient de 2 populations distinctes, soit les patientes actuellement traitées avec les options disponibles ainsi que celles qui sont diagnostiquées, mais qui ne sont pas traitées en ce moment. L'INESSS estime les parts de marché seraient plutôt de 2 % sur 3 ans pour les patientes traitées et de 50 % pour les patientes non traitées. Ainsi, l'ospémifène obtiendrait des parts de marché totales de 6,4 % sur 3 ans. Ces modifications ont pour effet de diminuer le nombre de patientes et l'incidence budgétaire.
- Coûts de traitement : Le fabricant a utilisé des données extraites de la documentation scientifique pour déterminer la persistance pour chaque traitement. D'ailleurs, il émet l'hypothèse que les patientes ont une observance parfaite au traitement, et ce, indépendamment du traitement reçu. Toutefois, l'INESSS a privilégié l'utilisation des statistiques de facturation de la RAMQ pour les hormonothérapies vaginales, ainsi que des données extraites de la documentation scientifique pour l'ospémifène afin de tenir compte de la persistance aux traitements. Ceci a pour but d'estimer la durée moyenne entre 2 dates de services de sorte à tenir compte de l'utilisation réelle de chaque produit. Ces modifications ont pour effet d'augmenter l'incidence budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Osphena[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement l'atrophie vulvovaginale liée à la ménopause (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de personnes	126	466	1 082	1 187[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	23 252 $	101 451 $	256 389 $	381 092 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[d]		197 743 $
		Scénario supérieur[e]		771 400 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Ce nombre indique le nombre total de patientes distinctes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
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 de 25 % des parts de marché pour s'établir à 0,7, 1,8 et 3,2 % sur 3 ans ainsi qu'une expansion de marché moins importante s'établissant à 5 % au lieu de 10 %.
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative de 25 % des parts de marché pour s'établir à 2,1, 6,4 et 12,5 % sur 3 ans ainsi qu'une expansion de marché plus importante s'établissant à 20 % au lieu de 10 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 381 092 $ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'ospémifène. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 1 187 patientes seraient traitées au cours de ces années.

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 :

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).

Valeur thérapeutique

- L'ospémifène procure une réduction modeste de la sévérité des symptômes de sécheresse vaginale et de dyspareunie. Il ne semble pas procurer de bénéfices cliniques par rapport à l'hormonothérapie vaginale et ses répercussions sur la qualité de vie des patientes ne sont pas connues.
- L'ospémifène est généralement bien toléré; son utilisation est toutefois associée à des bouffées de chaleur chez certaines patientes ainsi qu'à un risque accru d'événements thromboemboliques et d'avoir un cancer de l'endomètre.
- Ce médicament est susceptible de combler le besoin des femmes ne pouvant pas utiliser les formulations vaginales en raison de troubles de la mobilité (p. ex., arthrite sévère) ou d'accessibilité (p. ex., prothèse vaginale, obésité morbide). Il constitue une solution de remplacement de traitement pour les femmes ne répondant pas de façon optimale aux options d'hormonothérapie ou ne les tolérant pas.
- Certaines patientes réticentes à recevoir ou à poursuivre leur traitement d'hormonothérapie vaginale pourraient réclamer de l'ospémifène en raison de sa nature non oestrogénique, et ce, malgré son profil d'innocuité moins favorable. Il existe un biais cognitif susceptible de nuire au consentement éclairé.

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

- Le coût d'acquisition mensuel de l'ospémifène est de [redacted] $. Il est [redacted] à celui de ses comparateurs pour le 1er mois (3 à 42 $) et les mois suivants de traitement (1 à 21 $).
- Bien que le modèle pharmacoéconomique soumis par le fabricant semble adéquat, en l'absence de gain d'efficacité en faveur de l'un ou l'autre des traitements et de différences du point de vue de l'innocuité, l'analyse coût-utilité du fabricant n'a pas été retenue.
- Une analyse coût-conséquences comparant l'ospémifène à l'hormonothérapie vaginale a plutôt été réalisée par l'INESSS pour évaluer son efficience. Les constats sont les suivants :
  - Les données provenant de la MAenR suggèrent une efficacité comparable entre les traitements. Pour ce qui est de l'innocuité, l'ospémifène serait associé à une fréquence plus importante de bouffées de chaleur, à un risque accru d'événements thromboemboliques et à un risque de cancer de l'endomètre potentiellement accru par rapport à ses comparateurs.
  - En ce qui concerne l'administration, il est à noter que la prise orale de l'ospémifène pourrait être intéressante chez certaines patientes chez qui l'administration vaginale ne convient pas.
  - Le coût de traitement annuel de l'ospémifène (529 $) est supérieur au coût moyen pondéré de l'hormonothérapie vaginale (146 $).
  - L'ospémifène serait une option de traitement additionnelle pour celles qui sont actuellement traitées, mais qui ne tolèrent pas leur traitement ou n'y répondent pas bien. L'efficience demeure difficilement mesurable chez les femmes n'étant pas candidates à l'hormonothérapie vaginale.
- Une réduction de prix de [redacted] % est nécessaire afin d'atteindre un coût de traitement annuel similaire à celui du coût moyen pondéré de l'hormonothérapie vaginale. Il convient de rappeler qu'à ce prix, les bénéfices de santé seraient tout de même défavorables pour l'ospémifène en raison de son profil d'innocuité.

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).

Fardeau budgétaire

- Des coûts de 381 092 $ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'ospémifène. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 1 187 patientes seraient traitées au cours de ces années.
- L'ampleur de l'expansion de marché anticipée advenant l'inscription de l'ospémifène demeure incertaine. Une augmentation plus importante que celle anticipée du nombre de femmes nouvellement diagnostiquées ou désirant recevoir l'ospémifène plutôt que les options de traitement actuellement inscrites aurait pour effet d'influencer à la hausse le nombre de patientes admissibles et l'incidence budgétaire.

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 Osphena[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'atrophie vulvovaginale liée à la ménopause.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent que l'ospémifène réduit la sévérité des symptômes de sécheresse vaginale et de dyspareunie; son efficacité apparaît semblable à celle des options d'hormonothérapie vaginale.
- Les membres considèrent que pour la plupart des patientes, son profil d'innocuité est favorable. Son utilisation peut toutefois être associée à la survenue de bouffées de chaleur et à un risque accru d'événements thromboemboliques et de cancers de l'endomètre.
- Comparativement à l'hormonothérapie vaginale, les bénéfices de l'ospémifène ne permettent pas de justifier son coût de traitement nettement supérieur.
- Les membres sont toutefois sensibles au fait que ce traitement pourrait satisfaire au besoin des femmes n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à l'hormonothérapie vaginale, ne la tolérant pas ou n'étant pas candidates à la recevoir.
- Il ressort de l'analyse coût-conséquences que l'ospémifène aurait une efficacité comparable aux produits d'hormonothérapie vaginale, mais un profil d'innocuité défavorable ainsi qu'un coût de traitement supérieur. Sur cette base, il est considéré comme étant une stratégie qui n'est pas efficiente et une réduction de son prix est nécessaire afin d'atteindre un coût de traitement annuel similaire à celui du coût moyen pondéré de l'hormonothérapie vaginale.
- Son usage engendrerait des coûts de 381 092 $ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 1 187 patientes.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'ospémifène constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participait à une atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, et coll.** The Genitourinary syndrome of menopause: An overview of the recent data. *Cureus.* 2020;12(4):e7586.

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).

- **Archer DF, Goldstein SR, Simon JA, et coll.** Efficacy and safety of ospemifene in postmenopausal women with moderate-to-severe vaginal dryness: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Menopause. 2019;26(6):611-21.
- **Bachmann GA, Komi JO, Group OS.** Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: Results from a pivotal phase 3 study. Menopause. 2010;17(3):480-6.
- **Bélisle S, Blake J, Basson R, et coll.** Canadian consensus conference on menopause, 2006 update. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2006;28(2):S7-S9.
- **Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, et coll.** Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the nurses' health study. Menopause 2018;26:603–10.
- **Bruyniks N, Biglia N, Palacios S, et coll.** Systematic indirect comparison of ospemifene versus local estrogens for vulvar and vaginal atrophy. Climacteric 2017;20(3):195-204.
- **Constantine GD, Graham S, Lapane K, et coll.** Endometrial safety of low-dose vaginal estrogens in menopausal women: A systematic evidence review. Menopause 2019;26(7):800-7
- **Faught BM, Soulban G, Yeaw J, et coll**. Ospemifene versus local estrogen: Adherence and costs in postmenopausal dyspareunia. J Comp Eff Res. 2019;8(13):1111-1123.
- **Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services.** Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms. Recommendations for Clinical Evaluation (Draft Guidance). J Sex Med 2013;10(7):1790-9.
- **Goldstein S, Bachmann G, Koninckx P, et coll.** Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2014;17(2):173-82.
- **Johnston S, Bouchard C, Fortier M, et coll.** Directive clinique n^{o} 422b: Ménopause et santé génito-urinaire. J Obstet Gynaecol Can 2021;43(11):1301−7.
- **Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, et coll.** Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: Findings from the REVIVE (REal Women's VIews of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. J Sex Med 2013;10(7):1790-9.
- **Krychman M, Graham S, Bernick B, et coll.** The women's EMPOWER survey: Women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate. *The Journal of Sexual Medicine.* 2017;14(3):425-33.
- **Li B, Hua D, Chang Y, et coll.** Efficacy and safety of current therapies for genitourinary syndrome of menopause: A Bayesian network analysis of 29 randomized trials and 8311 patients. Pharmacological Research 2021; 164:105360.
- **Naumova I, Castelo-Branco C.** Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *International journal of women's health.* 2018;10:387.
- **Portman D, Palacios S, Nappi R, et coll.** Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: A randomised, placebo-controlled, phase III trial. Maturitas. 2014;78(2):91-8.
- **Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA, et coll.** Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. Menopause. 2013;20(6):623-30.
- **Simon JA, Lin VH, Radovich C, et coll.** One-year long-term safety extension study of ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women with a uterus. *Menopause.* 2013;20(4):418-27.
- **Simon JA, Portman D, Mabey Jr RG, et coll.** Long-term safety of ospemifene (52-week extension) in the treatment of vulvar and vaginal atrophy in hysterectomized postmenopausal women. *Maturitas.* 2014;77(3):274-281.

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).

- **Statistics Canada.** Life expectancy and other elements of the life table, Canada, all provinces except Prince Edward Island. Table 13-10-0114-01.. Disponible à : https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/en/tv.action?pid=1310011401&pickMembers%5B0%5D=1.1&pickMembers%5B1%5D=3.3&pickMembers%5B2%5D=4.8&cubeTimeFrame.startYear=2013+%2F+

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).

VABYSMO[MC]

Dégénérescence maculaire liée à l'âge

Avis transmis au ministre en septembre 2022

Marque de commerce : Vabysmo
Dénomination commune : Faricimab
Fabricant : Roche
Forme : Solution injectable
Teneur : 120 mg/ml (0,24 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Vabysmo[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en présence de néovascularisation choroïdienne. L'œil à traiter doit également satisfaire aux 3 critères suivants :

  - dimension linéaire de la lésion inférieure ou égale à 12 surfaces de disque;
  - absence d'atteinte structurelle permanente significative du centre de la macula. Cette atteinte structurelle est définie par de la fibrose, de l'atrophie ou une cicatrice disciforme chronique qui soit telle qu'elle empêche un bénéfice fonctionnel selon le médecin traitant;
  - évolution de la maladie au cours des 3 derniers mois, confirmée par une angiographie rétinienne, une tomographie de cohérence optique ou des changements récents de l'acuité visuelle.

  L'autorisation de la demande initiale est d'une durée maximale de 6 mois. Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de la condition médicale à partir d'une angiographie rétinienne ou d'une tomographie de cohérence optique. Les autorisations seront alors d'une durée maximale de 12 mois.

  L'administration recommandée est d'une dose de 6 mg par mois les 4 premiers mois et tous les 2, 3 ou 4 mois par la suite. Étant donné qu'une minorité de patients pourrait bénéficier d'une administration plus fréquente, les autorisations seront données à raison d'une dose par mois et par

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

œil. Il est à noter que le faricimab ne sera pas autorisé de façon concomitante avec l'aflibercept, le ranibizumab ou la vertéporfine pour traiter le même œil.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le faricimab est un anticorps de type immunoglobuline G1 (IgG1) humanisé bispécifique qui agit par une inhibition à la fois de l'angiopoïétine-2 (Ang-2) et du facteur de croissance de l'épithélium vasculaire de type A (VEGF-A). En inhibant le VEGF-A, le faricimab supprime la prolifération des cellules endothéliales, la néovascularisation et la perméabilité vasculaire. Les taux d'Ang-2 étant élevés chez certains patients atteints de DMLA humide, en l'inhibant, le faricimab augmente la stabilité vasculaire et désensibiliserait les vaisseaux sanguins aux effets du VEGF-A. Le faricimab est conçu pour l'injection intravitréenne (IVT). Il est indiqué « pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire (forme exsudative ou humide) ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation de Vabysmo[MC] par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La DMLA est une maladie oculaire dégénérative de la macula. Cette zone de la rétine est responsable de la vision fine et de la perception des détails, celle qui permet de lire ou de distinguer les traits d'un visage. Il s'agit de la principale cause de cécité chez les personnes de 50 ans ou plus dans les pays industrialisés (Jager 2008). On observe principalement 2 formes de la DMLA, la sèche ou atrophique, et l'humide ou néovasculaire. La forme néovasculaire de la DMLA est la moins fréquente. Elle compte pour environ 15 % des cas de DMLA, mais c'est la forme dont les symptômes progressent le plus rapidement. Elle est responsable d'environ 90 % des cas de perte visuelle grave ou de cécité légale résultant de la DMLA (COS 2021). La prévalence des cas graves de DMLA humide dans les pays développés se situerait autour de 1,2 % (Cruess 2012). Ainsi, il y aurait potentiellement au Canada jusqu'à 375 000 personnes atteintes de DMLA humide, et une augmentation du nombre de cas est attendue.

La forme humide est caractérisée par une néovascularisation choroïdienne (NVC) pathologique. Un écoulement de sang et de liquide provenant de la NVC peut entraîner un épaississement ou un œdème de la rétine, ou une hémorragie sous-rétinienne ou intra-rétinienne causant une perte d'acuité visuelle. Au départ, les symptômes sont souvent subtils, car la maladie commence dans un œil et finit généralement par toucher les 2 yeux. Les personnes deviennent progressivement incapables de reconnaître un visage et de conduire une voiture, mais elles peuvent marcher. L'évaluation des distances et des hauteurs peut être altérée. L'usage des escaliers peut donc devenir ardu. Une vision embrouillée, l'apparition intermittente de lumière blanche et une image distordue font aussi partie des symptômes.

L'amélioration ou le maintien de l'acuité visuelle est l'objectif principal du traitement de la DMLA humide et la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) constitue le paramètre de choix pour l'évaluer. Une perte

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).

ou un gain de 3 lignes (15 lettres) est la différence minimale cliniquement importante la plus couramment utilisée dans les études cliniques. Les 15 lettres sont utilisées, car elles représentent un doublement de l'angle visuel et ce paramètre est fréquemment utilisé comme critère principal dans les essais cliniques en DMLA humide (Suner 2009). Toutefois, selon les experts consultés, un gain de 5 lettres correspondant à une ligne de lecture est souvent perçu par le patient comme important.

Le principal traitement pour tenter d'améliorer la vision ou pour contrôler la progression de la maladie consiste à injecter un inhibiteur du VEGF (anti-VEGF) dans le corps vitré (Cruess 2012). Le calendrier d'administration utilisé par de nombreux cliniciens repose sur la stratégie posologique « *Treat-and-extend »,* qui vise à allonger les intervalles entre les injections selon la réponse de la maladie au traitement afin de réduire le fardeau des injections IVT. L'aflibercept (Eylea[MC]) ainsi que le ranibizumab (Lucentis[MC]) sont des anti-VEGF inscrits sur les listes des médicaments, à certaines conditions. Par ailleurs, l'aflibercept a été reconnu non inférieur au ranibizumab par l'INESSS pour le maintien de l'acuité visuelle (INESSS 2014). Le bevacizumab (Avastin[MC] et versions biosimilaires), autre anti-VEGF, est utilisé hors indication, en centre hospitalier, en raison de son efficacité et de son faible coût (INESSS 2012). Malgré l'homologation du brolucizumab (Beovu[MC]) par Santé Canada pour le traitement de la DMLA humide, l'INESSS a recommandé au ministre de ne pas l'inscrire sur les listes des médicaments, en raison de la présence d'un effet indésirable rare, mais grave, la vascularite rétinienne pouvant conduire à la cécité (INESSS 2022).

Il n'y a pas de recommandations quant à l'utilisation d'un anti-VEGF plutôt qu'un autre en 1re intention de traitement et tous peuvent être utilisés, peu importe l'intention de traitement (AAO 2019). Le changement d'anti-VEGF est une option pour les non-répondants au traitement de la DMLA humide. En règle générale, la décision de changer de traitement peut être motivée par une perte de vision, un liquide persistant ou récurrent malgré un traitement intensif toutes les 4 semaines ou le désir d'augmenter les intervalles de traitement entre les injections.

Besoin de santé

L'utilisation des traitements anti-VEGF a considérablement amélioré les résultats quant à la préservation de la vision chez les patients atteints de la DMLA humide. Toutefois, il existe toujours un besoin de traitements plus efficaces, tant pour un début d'action rapide que pour un effet à long terme sur l'acuité visuelle. Sont aussi souhaitables des traitements au profil d'innocuité favorable et qui nécessitent une fréquence d'injections réduite afin de diminuer le fardeau qu'imposent ces injections IVT aux patients ainsi qu'aux proches aidants.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études TENAYA et LUCERNE (Heier 2022) ainsi que l'étude STAIRWAY (Khanani 2020) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. L'INESSS a également apprécié une méta-analyse en réseau non publiée.

Études TENAYA et LUCERNE

Il s'agit de 2 essais identiques de non-infériorité de phase III multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu. Ils ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du faricimab à celles de l'aflibercept pour le traitement de la DMLA humide. Ces essais ont été réalisés sur un total de 1 329 patients nouvellement diagnostiqués. Les personnes admissibles devaient notamment présenter une MAVC de 78 à 24 lettres inclusivement selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) et des lésions actives

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

de NVC secondaires à la DMLA qui touchent le sous-champ central. La superficie de la NVC devait représenter 50 % ou plus de la superficie totale de la lésion. De plus, la présence de liquide intrarétinien ou sous-rétinien nuisant au sous-champ central devait être confirmée.

La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le score initial de la MAVC (score ETDRS ≥ 74, 73 à 55, ≤ 54 lettres), les conditions de luminosité et les régions géographiques. Les patients des 2 études ont été répartis pour recevoir par injection IVT, pendant 60 semaines, soit :

- 6 mg de faricimab aux semaines 0, 4, 8 et 12, puis toutes les 16 semaines, avec la possibilité de réduire l'intervalle entre les injections aux 8 ou 12 semaines, selon la réponse au traitement;
- 2 mg d'aflibercept aux semaines 0, 4 et 8, puis toutes les 8 semaines.

Le choix de l'intervalle entre les injections de faricimab était de la responsabilité des médecins traitants et devait se baser sur l'évolution de l'acuité visuelle et des paramètres anatomiques aux semaines 20 et 24. Les patients qui présentaient des signes d'activité de la maladie, lors de ces évaluations, ont reçu le faricimab à raison d'une injection toutes les 8 ou 12 semaines, jusqu'à la semaine 60. Les patients dont la maladie n'était pas active à ces points dans le temps ont poursuivi le faricimab à raison d'une injection toutes les 16 semaines. Il est à noter qu'une fois la fréquence des injections augmentée à 16 semaines, le devis ne permettait le retour à une injection toutes les 12 semaines ou moins.

Le paramètre d'évaluation principal est la MAVC selon une moyenne calculée à 40, 44 et 48 semaines. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence de la MAVC entre les groupes est supérieure à -4 lettres. Aucun ajustement n'a été effectué pour tenir compte de la multiplicité des analyses. Le tableau suivant fait état des principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter (ITT), lors de l'analyse primaire à 48 semaines.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'analyse primaire des études TENAYA et LUCERNE (Heier 2022) à 48 semaines

Paramètre d'évaluation	TENAYA (n = 671 yeux)			LUCERNE (n = 658 yeux)		
	Faricimab[a] 6 mg (n = 334)	Aflibercept[a] 2 mg (n = 337)	Différence (IC95 %)	Faricimab[a] 6 mg (n = 331)	Aflibercept[a] 2 mg (n = 327)	Différence (IC95 %)
Variation de la MAVC[b] (lettres)	5,8	5,1	0,7[c] (-1,1 à 2,5)	6,6	6,6	0,0[c] (-1,7 à 1,8)
Variation de la CST[d] (µm)	-136,8	-129,4	-7,4[e] (-15,7 à 0,8)	-137,1	-130,8	-6,4[e] (-14,8 à 2,1)
Fréquence du faricimab (%)[f]	8 semaines : 20 % 12 semaines : 34 % 16 semaines : 46 %	s. o.	s. o.	8 semaines : 22 % 12 semaines : 33 % 16 semaines : 45 %	s. o.	s. o.

µm : Micromètre; IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; s. o. : Sans objet.

a Faricimab, injection intravitréenne d'une dose de 6 mg toutes les 8, 12 ou 16 semaines après 4 doses consécutives mensuelles; aflibercept, injection intravitréenne d'une dose de 2 mg toutes les 8 semaines après 3 doses consécutives mensuelles.

b Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Plus le score est élevé, moins la maladie est grave. Il s'agit de la variation moyenne des valeurs obtenues aux semaines 40, 44 et 48 par rapport aux valeurs de base.

c La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure ou égale à -4 lettres.

d Épaisseur moyenne du sous-champ central (*Central Subfield Thickness*, CST).

e L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement de la multiplicité des analyses.

f Résultats exprimés en proportion de patients recevant du faricimab aux semaines 8, 12 ou 16 et qui ont complété l'évaluation à la semaine 48.

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

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection et de détection sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments pertinents. Certaines différences sont observées entre les groupes en ce qui a trait aux caractéristiques des patients. Toutefois, ces différences ne sont pas jugées assez importantes pour influencer significativement les résultats de l'étude.
- Des déviations au protocole sont notées respectivement chez près de 45 % et 39 % des patients des études TENAYA et LUCERNE. Toutefois, la majorité de ces déviations sont liées au respect des procédures. Ainsi, plus de 20 % des patients ont manqué 2 doses de charge ou plus, notamment parce qu'ils n'ont pu se présenter à leur rendez-vous en raison de la pandémie de COVID-19. Cependant, plusieurs analyses en ITT et *per protocole* ont permis de pallier ces manquements.
- Il s'agit d'une étude de non-infériorité. Par conséquent, l'analyse principale aurait dû être réalisée sur la population *per protocole* et des analyses de sensibilité sur la population en ITT. Le fait que l'analyse principale a été réalisée sur la population en ITT est une limite qui pourrait avantager le faricimab. Les analyses *per protocole* réalisées atténuent cette limite.
- Le paramètre d'évaluation principal des études sur la population en ITT est jugé adéquat et représentatif de la pratique clinique. La MAVC est un paramètre important dans le contexte du traitement de la DMLA humide.

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

- Le plan statistique des 2 études est bien détaillé et jugé approprié pour apprécier le paramètre d'évaluation principal. Cependant, il ne permet pas de contrôler l'inflation du risque alpha pour les paramètres secondaires puisqu'aucun ajustement et aucune analyse hiérarchique n'ont été effectués pour tenir compte de la multiplicité des analyses. Les analyses réalisées sur les autres paramètres sont donc exploratoires et empêchent de conclure sur les différences observées.
- La marge de non-infériorité de 4 lettres est jugée acceptable pour évaluer la non-infériorité du faricimab.
- Les injections du faricimab pouvaient être administrées toutes les 8, 12 ou 16 semaines selon la réponse au traitement, ce qui n'était pas possible pour celles de l'aflibercept. Pourtant, ces fréquences d'administration apparaissent à la monographie d'Eylea[MC] (Bayer 2019) et elles sont utilisées en pratique. Par conséquent, cette étude n'était pas conçue pour comparer la durée des intervalles de traitement du faricimab et de l'aflibercept.
- La DMLA humide étant une maladie chronique, la durée de cette étude est jugée adéquate pour évaluer l'efficacité d'un traitement, mais brève pour en évaluer l'innocuité à long terme ainsi que la persistance de l'efficacité du régime posologique du faricimab dans le temps.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. L'âge moyen des patients est d'environ 76 ans. Ces derniers sont plus fréquemment des femmes (environ 60 %). La MAVC initiale est d'environ 60 lettres, ce qui correspond à une atteinte grave de l'acuité visuelle. Ces patients (environ 70 %) sont nouvellement traités et ont été diagnostiqués depuis un mois ou moins.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats. L'aflibercept est un comparateur pertinent, représentant la pratique clinique actuelle. La formule posologique pour le faricimab était basée sur la stratégie posologique « *Treat-and-extend »,* qui vise à allonger les intervalles entre les injections. Cette stratégie est d'ailleurs utilisée au Québec pour l'aflibercept. Dans les études TENAYA et LUCERNE, le groupe qui recevait l'aflibercept a eu des injections IVT à intervalles fixes de 8 semaines. Cette fréquence d'administration n'est donc pas représentative de la population actuellement traitée par cet anti-VEGF.

Les résultats des études TENAYA et LUCERNE démontrent que le faricimab est non-inférieure à l'aflibercept quant à la différence de la MAVC, car la borne inférieure de l'IC95 % pour cette différence entre les traitements est supérieure à -4 lettres aux valeurs moyennes obtenues aux semaines 40, 44 et 48. Ces résultats sont confirmés par une analyse sur la population *per protocole*. Les changements visuels corrèlent avec les changements anatomiques. Ainsi, une réduction similaire de la CST a été observée chez les patients traités par le faricimab par rapport à ceux traités par l'aflibercept. En raison de l'absence de plan statistique tenant compte de la multiplicité des analyses, ce résultat ne peut être retenu qu'à titre exploratoire. La grande majorité des patients (80 %) traités par le faricimab ont reçu des injections à intervalles de traitement fixes de 12 ou 16 semaines. Or, cet écart de traitement allongé est recherché par les ophtalmologistes et les patients. Toutefois, considérant qu'il s'agit de résultats exploratoires et qu'un biais est induit par le protocole qui prévoyait l'ajustement de la fréquence des injections seulement pour le faricimab, on ne peut tirer de conclusions sur la fréquence des injections du faricimab comparativement à celle de l'aflibercept.

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

Le profil d'innocuité durant la période de 48 semaines paraît similaire pour ces 2 produits. En effet, l'incidence combinée des effets indésirables oculaires entre les 2 traitements est d'environ 38 % dans le groupe sous faricimab et de 37 % dans le groupe sous aflibercept. Les effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés dans les 2 groupes sont les mêmes, soit les hémorragies conjonctivales, l'aggravation de la DMLA humide et le décollement du corps vitré. La majorité de ces effets indésirables oculaires sont de gravité légère ou modérée. L'incidence des effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement à l'étude est faible (2 % ou moins) dans les 2 groupes, et ce, dans les 2 études. Peu de cas d'inflammation oculaire sont notés et aucun cas de vascularite rétinienne ou d'occlusion rétinienne pouvant entraîner une perte de vision irréversible n'a été observé pendant les études. En général, la courte durée des études ne permet pas de bien évaluer l'innocuité à plus long terme, en particulier pour les patients dont l'injection était toutes les 16 semaines puisqu'ils n'ont reçu que 6 doses de faricimab pendant les études, y compris les doses de charge. Pour cette raison, Santé Canada a demandé que soit mentionnés à la monographie certains effets indésirables observés avec le faricimab lors d'études de plus longue durée dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Ces effets indésirables sont la diminution de l'acuité visuelle, la cataracte et l'hyperémie conjonctivale observés avec le faricimab. Somme toute, le faricimab est un traitement qui semble bien toléré et qui présente un faible potentiel d'effets indésirables graves.

Étude STAIRWAY

Il s'agit d'un essai de phase II, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du faricimab par rapport à celles du ranibizumab pour le traitement de la DMLA humide. Il a été réalisé chez 71 personnes nouvellement diagnostiquées. Les personnes admissibles devaient notamment présenter une MAVC de 73 à 24 lettres inclusivement, selon l'ETDRS, et des lésions actives de NVC secondaires à la DMLA qui touchent le sous-champ central. La superficie de la NVC devait représenter 50 % ou plus de la superficie totale de la lésion. De plus, la présence de liquide intrarétinien ou sous-rétinien nuisant au sous-champ central devait être confirmée.

La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le score initial de la MAVC (score ETDRS ≥ 55 vs ≤ 54). Les patients ont été répartis en 3 groupes, selon un ratio de 2 : 2 : 1 pour recevoir par injection IVT pendant 52 semaines, soit :

- 6 mg de faricimab aux semaines 0, 4, 8 et 12, puis toutes les 12 semaines;
- 6 mg de faricimab aux semaines 0, 4, 8 et 12, puis toutes les 16 semaines, avec la possibilité de réduire l'intervalle entre les injections aux 12 semaines, selon la réponse au traitement;
- 0,5 mg de ranibizumab aux semaines 0, 4 et 8, puis toutes les 4 semaines.

À partir de la semaine 24, le choix de l'intervalle entre les injections de faricimab était de la responsabilité des médecins traitants et devait se baser sur l'évolution de l'acuité visuelle et des paramètres anatomiques. Les patients qui présentaient des signes d'activité de la maladie ont reçu le faricimab à raison d'une injection toutes les 12 semaines, jusqu'à la semaine 52, et ce, même s'ils étaient répartis dans le groupe dont la fréquence de traitement est toutes les 16 semaines. Les patients dont la maladie n'était pas active à la semaine 24 ont poursuivi le faricimab à raison d'une injection toutes les 16 semaines jusqu'à la fin de l'étude, soit à 52 semaines. Aucun traitement de secours n'a été permis durant l'étude.

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

Le paramètre d'évaluation principal est la MAVC à la semaine 40. Aucun ajustement n'a été effectué pour tenir compte de la multiplicité des analyses. Les principaux résultats obtenus sur la population en ITT, lors de l'analyse primaire à la semaine 40, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude STAIRWAY (Khanani 2020) à la semaine 40

Paramètre d'évaluation	**Faricimab**[a] 6 mg/12 semaines (n = 24)	**Faricimab**[a,b] 6 mg/16 semaines (n = 31)[b]	**Ranibizumab**[a] 0,5 mg (n = 16)
Variation de la MAVC[c,d] (lettres)	9,3	12,5	11,4
Différence de la MAVC[d,e] (lettres)	-2,1	1,1	s. o.

s. o. : Sans objet.

a Faricimab, injection intravitréenne d'une dose de 6 mg toutes les 12 ou 16 semaines après 4 doses consécutives mensuelles; ranibizumab, injection intravitréenne d'une dose de 0,5 mg toutes les 4 semaines après 3 doses consécutives mensuelles.

b Les patients ayant reçu des injections toutes les 12 semaines à compter de la semaine 24, après détection de l'activité de la maladie, sont inclus dans ce groupe.

c Variation moyenne à 40 semaines par rapport à la valeur initiale.

d Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Plus le score est élevé, moins la maladie est grave.

e Différence moyenne entre le faricimab administré toutes les 12 ou 16 semaines et le ranibizumab.

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, car il s'agit d'une phase II dont le nombre de patients est faible et pour laquelle la taille de l'échantillon est basée sur un intervalle de confiance à 80 % sans plan statistique.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon un élément pertinent. Toutefois, les caractéristiques initiales des patients présentent quelques divergences. Ainsi, la MAVC initiale varie de 5 lettres entre les groupes qui devaient recevoir le ranibizumab et le faricimab toutes les 16 semaines. Or, une différence de 5 lettres peut représenter une différence cliniquement significative pour plusieurs patients. De plus, une différence de 60 µm de l'épaisseur moyenne du sous-champ central est notée entre ces mêmes groupes. Il est possible que cette limite puisse influencer les résultats.
- Le paramètre d'évaluation principal, en l'occurrence la MAVC, est jugé adéquat dans le contexte du traitement de la DMLA humide.
- Le but de cette étude est l'estimation de l'effet plutôt que la validation d'un test d'hypothèse. Par conséquent, cette étude est exploratoire.
- L'analyse statistique ne respecte pas la répartition initiale des patients dans les 2 groupes traités par le faricimab. Les patients initialement répartis dans le groupe recevant les IVT toutes les 16 semaines, mais qui présentaient des signes d'activité de la maladie à la semaine 24, étaient traités toutes les 12 semaines jusqu'à la fin de l'étude. Toutefois, les résultats de ces patients étaient analysés dans le groupe recevant les injections aux 16 semaines. Cette procédure, jugée inadéquate, a touché près de 40 % des patients de ce groupe; ce qui jette un doute sur la validité interne de cette étude.
- Les injections de faricimab pouvaient être administrées toutes les 12 ou 16 semaines dès la répartition aléatoire, ce qui n'était pas possible pour celles du ranibizumab. Pourtant, la fréquence d'administration d'une injection toutes les 12 semaines apparait à la monographie de Lucentis[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).

(Novartis 2021) et elle est utilisée en pratique. Par conséquent, cette étude n'était pas conçue pour comparer la durée des intervalles de traitement entre le faricimab et le ranibizumab.

- La DMLA humide étant une maladie chronique, la durée de cette étude est trop courte pour évaluer l'innocuité à long terme ainsi que la persistance de l'efficacité du régime posologique du faricimab dans le temps.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Les patients sont majoritairement caucasiens, de sexe féminin (60 %) et d'un âge moyen de 76 ans. La MAVC initiale est d'environ 58 lettres, ce qui représente une atteinte grave de l'acuité visuelle.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie. Cependant, l'intervalle de traitement utilisé au Québec pour le ranibizumab est basé sur la stratégie posologique « *Treat-and-extend »,* ce qui n'est pas le cas dans l'étude. Ce groupe n'est donc pas représentatif de la population actuellement traitée par cet anti-VEGF.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, le ranibizumab est un comparateur pertinent représentant la pratique clinique actuelle.

Les résultats obtenus à la semaine 40 semblent montrer que l'effet sur la MAVC du faricimab administré toutes les 12 ou 16 semaines et du ranibizumab administré toutes les 4 semaines présentent des similitudes. La différence sur ce paramètre entre les groupes recevant le faricimab et le groupe traité par le ranibizumab est statistiquement et cliniquement non significative. Ces résultats semblent se maintenir à 52 semaines. Les changements anatomiques corrèlent avec les changements visuels, mais en raison de l'absence de plan statistique, il est difficile de tirer des conclusions, car les résultats sont exploratoires. De même, considérant le biais induit par le devis de l'étude qui prévoyait l'ajustement de la fréquence des injections seulement pour le faricimab, il est difficile de conclure sur la fréquence des injections du faricimab comparativement à celle du ranibizumab.

Un peu moins de patients ont présenté un effet indésirable oculaire dans les groupes traités par le faricimab comparativement à ceux du groupe qui recevait le ranibizumab. L'inflammation intraoculaire est l'effet indésirable le plus fréquent dans les groupes traités par le faricimab. Toutefois, il est difficile d'interpréter ces résultats puisque le nombre de patients dans chacun de ces groupes est faible, ce qui incite à la prudence. Aucun effet indésirable n'a mené à l'arrêt du traitement et aucun effet indésirable oculaire grave n'a été noté.

<u>Comparaison indirecte</u>

La méta-analyse en réseau a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité relatives du faricimab à celles d'anti-VEGF utilisés pour le traitement de la DMLA humide. Elle inclut les résultats d'études à répartition aléatoire contre un traitement actif ou un placebo sur des patients ayant fait ou non l'essai antérieur d'un anti-VEGF. L'évaluation comparative de l'efficacité et de l'innocuité du faricimab par rapport à celles de l'aflibercept ou du ranibizumab est bien détaillée dans les publications portant sur les études TENAYA et LUCERNE ainsi que dans celle de STAIRWAY, précédemment analysées. Dans cette méta-analyse, les autres anti-VEGF qui sont comparés au faricimab sont le brolucizumab et le bevacizumab. Or, ces 2 anti-VEGF ne sont pas inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de la DMLA (INESSS 2022) (INESSS 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).

Malgré le recours à des mesures d'ajustement, de nombreuses limites persistent, notamment une hétérogénéité importante issue des paramètres principaux et des fréquences de traitement utilisés, ce qui entache les résultats de cette méta-analyse. Pour ces raisons et, comme elle n'apporte pas d'éléments additionnels pertinents pour cette évaluation, cette comparaison indirecte n'est pas retenue.

Perspective du patient
Au cours de l'évaluation du faricimab, l'INESSS n'a reçu aucune communication de patients ou d'associations de patients.

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

- La majorité des patients, soit environ 80 %, atteints de DMLA humide ont un bon contrôle de la maladie avec les anti-VEGF utilisés au Québec. En milieu hospitalier, c'est presqu'uniquement le bevacizumab qui, bien qu'il ne soit pas homologué pour cette indication, est utilisé en raison de sa plausibilité biologique et de son faible coût (CATT 2011, CATT 2012). En milieu communautaire, l'aflibercept, principalement, et le ranibizumab sont les anti-VEGF les plus employés.
- Un patient dont le stade de la maladie est avancé répond moins bien qu'un patient dont la condition est récente.
- Le but de tous les traitements est l'amélioration ou la préservation de l'acuité visuelle. Les autres paramètres comme la présence de liquide rétinien représentent des paramètres intermédiaires. Une certaine correspondance avec la diminution de liquide rétinien est préférable. Toutefois, il n'est pas toujours nécessaire de traiter jusqu'à la disparition de liquide rétinien puisqu'une petite quantité de liquide sous-rétinien semble parfois bien tolérée à long terme.
- La formule posologique « *Treat-and-extend* » est celle qui est préconisée au Québec. Celle-ci consiste à débuter par la phase d'induction afin de stopper l'évolution de la maladie, puis à tenter d'espacer graduellement les injections selon la réponse du patient. Tant que la maladie demeure inactive, les injections sont espacées par intervalles de 2 semaines. Cet espacement se poursuit jusqu'à ce que le patient reçoive une injection environ tous les 3 à 4 mois, à moins que ne réapparaissent des signes d'exsudation active, cas dans lequel l'intervalle entre les injections doit être réduit. Ainsi, l'intervalle requis entre les injections n'est pas nécessairement le même d'un œil à l'autre et peut parfois changer dans le temps selon l'évolution de la maladie. Certains patients ont besoin de recevoir des injections chaque mois à long terme (environ 15 à 25 % des patients), alors que d'autres requièrent des injections tous les 3 à 4 mois. On peut parfois même suspendre les injections chez certains patients, mais ceux-ci requerront tout de même un suivi à long terme.
- Un changement de traitement peut être effectué rapidement, soit après 3 ou 4 injections, si le patient ne présente pas de réponse à ce traitement.
- Lors d'un changement d'anti-VEGF en raison d'un échec au traitement, que l'on pourrait définir par une perte de vision malgré des injections plus rapprochées, la posologie initiale soit une injection mensuelle pendant 3 mois est requise avant d'envisager l'espacement des injections intraoculaires.
- Pour l'instant, il est peu probable que les ophtalmologistes utilisent le faricimab en 1re intention de traitement, car ce traitement n'est pas encore bien connu. Par prudence, ils attendront d'avoir davantage de données avant de l'utiliser sur des patients n'ayant jamais été traités. Cependant, le faricimab pourrait rapidement devenir une option de 2e intention pour le sous-groupe de patients

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).

qui ne répond pas ou qui répond de façon sous-optimale aux anti-VEGF. Un autre sous-type de patients chez qui le faricimab pourrait rapidement être utilisé est celui pour qui la fréquence des injections est difficile à respecter en raison des déplacements répétitifs requis.

- Les données disponibles permettent de considérer que l'usage du faricimab chez les patients atteints de DMLA humide deviendrait un choix de traitement supplémentaire au Québec.

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 but des traitements de la DMLA humide est l'amélioration ou la préservation de l'acuité visuelle. Les autres paramètres comme la présence de liquide rétinien sont des paramètres intermédiaires.
- Il existe un besoin de traitements plus efficaces pour améliorer ou maintenir l'acuité visuelle. Sont aussi souhaitables des traitements au profil d'innocuité favorable et qui nécessitent une fréquence d'injections réduite afin de diminuer le fardeau qu'imposent les injections IVT.
- Le principal traitement pour améliorer la vision ou pour contrôler la progression de la maladie consiste à injecter un anti-VEGF dans le corps vitré. Les sociétés savantes ne recommandent pas un anti-VEGF plus qu'un autre, tant en 1re intention de traitement, qu'en traitement subséquent.
- Le faricimab est un anticorps bispécifique qui inhibe à la fois l'Ang-2 et le VEGF-A.
- Les résultats des études TENAYA et LUCERNE démontrent que le faricimab est non inférieur à l'aflibercept quant à la différence de la MAVC entre les traitements chez les patients qui n'avaient jamais été traités par un anti-VEGF. Bien que de faible qualité, des données semblent montrer que l'effet sur la MAVC du faricimab administré toutes les 12 ou 16 semaines et celui du ranibizumab administré toutes les 4 semaines présentent des similitudes.
- Des conclusions ne peuvent être tirées sur la fréquence des injections du faricimab comparativement à celle de l'aflibercept ou du ranibizumab en raison d'un biais induit par le devis des études TENAYA et LUCERNE ainsi que STAIRWAY, qui prévoyait l'ajustement de la fréquence des injections seulement pour le faricimab.
- L'INESSS a déjà reconnu la non-infériorité de l'aflibercept par rapport au ranibizumab pour le maintien de l'acuité visuelle.
- Le faricimab semble bien toléré. L'inflammation intraoculaire ne semble pas être plus fréquente qu'avec les autres anti-VEGF. Les effets indésirables graves tels que la vascularite rétinienne ou la vascularite occlusive rétinienne, n'ont pas été rapportés avec le faricimab.
- Selon les cliniciens consultés, les données disponibles permettent de considérer que l'usage du faricimab chez les patients atteints de DMLA humide deviendrait un choix de traitement supplémentaire au Québec.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du faricimab est reconnue pour le traitement de la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

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).

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que les résultats des études TENAYA et LUCERNE démontrent que l'efficacité du faricimab est non inférieure à celle de l'aflibercept quant à la différence de la MAVC chez les patients atteints de DMLA humide.
- Les membres sont d'avis que les résultats de l'étude STAIRWAY semblent montrer que l'effet sur la MAVC du faricimab administré toutes les 12 ou 16 semaines et du ranibizumab administré toutes les 4 semaines présentent des similitudes.
- En raison du devis des études cliniques des études, les membres considèrent qu'aucun bénéfice clinique incrémental sur la fréquence des injections ne peut être attribué au faricimab lorsque celui-ci est comparé à l'aflibercept ou au ranibizumab.
- L'INESSS a déjà reconnu la non-infériorité de l'aflibercept par rapport au ranibizumab pour le maintien de l'acuité visuelle.
- Le faricimab est bien toléré. Peu de cas d'inflammation oculaire sont notés et aucun cas de vascularite rétinienne ou d'occlusion rétinienne pouvant entraîner une perte de vision irréversible n'a été constaté pendant les études.
- Les membres sont d'avis que le faricimab ne comble pas un besoin de santé, mais représente un choix de traitement supplémentaire pour le traitement de la DMLA humide.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti du faricimab et de ses comparateurs, ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de la DMLA humide se trouve dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition du Vabysmo[MC] et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par année par œil[c]
Faricimab, Sol. Inj. Vabysmo[MC]	Une injection IVT de 6 mg une fois par mois (4 semaines) pour les 4 premières doses, puis tous les 2 mois (8 semaines), 3 mois (12 semaines) ou 4 mois (16 semaines), selon l'activité de la maladie	[redacted] $/fiole de 120 mg/ml (0,24 ml)	Année 1 : [redacted] à [redacted] $ Année 2+ : [redacted] à [redacted] $
COMPARATEURS			
Aflibercept, Sol. Inj. Eylea[MC]	Une injection IVT de 2 mg une fois par mois (4 semaines) pendant les 3 premiers mois, puis tous les 2 mois (8 semaines)	1 418,00 $/seringue préremplie de 40 mg/ml (0,177 ml) 1 418,00 $/fiole de 40 mg/ml (0,278 ml)	Année 1 : 9 926 à 11 344 $ Année 2+ : 4 254 à 9 926 $
Ranibizumab[d], Sol. Inj. Lucentis[MC]	Une injection IVT de 0,5 mg une fois par mois	1 575,00 $/seringue préremplie de 10 mg/ml (0,165 ml) 1 575,00 $/fiole de 10 mg/ml (0,23 ml)	Année 1 : 9 450 18 900 $ Année 2+ : 6 300 à 18 900 $

Année 2+ : 2e année et années subséquentes; IVT : Injection intravitréenne; Sol. Inj : Solution injectable.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit. Pour l'aflibercept, après les 3 premiers mois, les injections peuvent être espacées au maximum de 12 semaines la 1re année et de 16 semaines par la suite, selon l'activité de la maladie. Pour le ranibizumab, après les 3 premières injections, la fréquence d'injection peut être réduite aux 3 mois si l'administration mensuelle n'est pas possible.

b Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant ou des prix de la *Liste des médicaments* (juillet 2022).

c Ce coût considère les pertes en médicaments et exclut le coût des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

d À titre informatif, un premier biosimilaire de ranibizumab (Byooviz[MC]) a récemment été homologué par Santé Canada.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du faricimab comparativement à l'aflibercept et au ranibizumab pour le traitement de la DMLA humide.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Les données des études soumises par le fabricant suggèrent une réduction de la fréquence d'administration chez les patients traités avec le faricimab. Toutefois, le bénéfice clinique incrémental sur la fréquence des injections ne peut être attribué au faricimab lorsque celui-ci est comparé à l'aflibercept ou au ranibizumab. Ainsi, l'Institut ne peut conclure à un bénéfice différentiel entre le faricimab et ses comparateurs. Les données d'efficacité et le profil d'innocuité sont ainsi jugés comparables entre les traitements. Par conséquent, il privilégie un devis de minimisation des coûts pour évaluer l'efficience du faricimab. L'analyse ainsi réalisée par l'INESSS :

- repose sur une efficacité et une innocuité similaires entre les comparateurs;

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).

- intègre les coûts d'acquisition du médicament. Ceux des services professionnels du pharmacien, de la marge bénéficiaire du grossiste, ainsi que les frais d'administration sont jugés non différentiels entre les traitements. Les coûts associés aux fournitures médicales telles que les seringues et les aiguilles, le cas échéant, sont négligeables;
- se base sur les statistiques de facturation de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) de 2018 à 2021;
- suppose, sur la base des statistiques de facturation de la RAMQ, un nombre moyen de 7,2 et 6,6 injections respectivement au cours de la 1re année et des années subséquentes et ce, pour tous les traitements comparateurs. Selon ces statistiques, il n'y a pas de différence notable sur la fréquence d'injections entre le ranibizumab et l'aflibercept;
- estime que les coûts indirects, notamment ceux de perte de productivité sont négligeables compte tenu de l'âge moyen des patients d'environ 76 ans, selon les études TENAYA et LUCERNE. Il est toutefois supposé que ces coûts, s'il y a lieu, ainsi que ceux des proches aidants sont non différentiels entre les traitements comparés.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le faricimab à l'aflibercept et au ranibizumab pour le traitement de la DMLA humide (INESSS)

Médicament	**Coût de traitement moyen annuel par œil** (année 1 et années subséquentes)	**Parts de marché des médicaments**[a]	**ΔCoût moyen annuel par œil par rapport au faricimab** (année 1 et années subséquentes)
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)[b,c]			
Faricimab	[redacted] et [redacted] $	s. o.	s. o.
Coût moyen pondéré	10 944 et 10 032 $	100 %	[redacted] et [redacted] $
Aflibercept	10 210 et 9 359 $	35 %	[redacted] et [redacted] $
Ranibizumab	11 340 et 10 395 $	65 %	[redacted] et [redacted] $

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge; s. o. : Sans objet.

a Les parts sont obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ de 2018 à 2021. Elles sont relativement stables d'une année à l'autre. Chez les patients qui changent de traitement, environ 65 % sont sous ranibizumab et 35 % prennent l'aflibercept.

b La perspective de l'analyse n'a pas d'effet sur les résultats.

c Ce scénario considère les patients qui changent de traitement.

Il en ressort que le traitement d'un patient avec le faricimab plutôt qu'avec l'aflibercept ou le ranibizumab s'accompagne de bénéfices de santé similaires, et constitue une option à coût moindre (d'environ [redacted] %).

Il est à noter que l'aflibercept avait été jugé efficient par rapport au ranibizumab lors de son évaluation par l'INESSS (INESSS 2014); il a aussi fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle.

Notons que selon les experts consultés, le faricimab ne serait pas forcément privilégié en 1re intention de traitement au cours des premières années, et ce, par mesure de prudence, compte-tenu de leur expérience avec les anti-VEGF disponibles. En considérant cette réalité clinique et les constats des données médico-administratives voulant que l'aflibercept soit plus utilisé en 1re intention, la pondération

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).

du ranibizumab au sein du coût moyen pondéré (CMP) est plus élevée (environ 65 %) chez les patients qui changent de traitement.

Enfin, il convient de rappeler qu'un biosimilaire du ranibizumab (Byooviz[MC]) a récemment été approuvé par Santé Canada. Ainsi, les économies potentielles du faricimab par rapport au ranibizumab en particulier seraient réduites advenant l'utilisation de ce biosimilaire qui pourrait comporter un coût moindre. Par conséquent, le coût moyen pondéré des comparateurs serait réduit.

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

La DMLA humide est une maladie chronique qui nécessite des injections IVT régulièrement, parfois mensuellement. Ces injections IVT ainsi que les visites de surveillance imposent un lourd fardeau aux patients, aux proches aidants qui doivent les accompagner ainsi qu'au système de santé. En effet, l'utilisation des ressources en soins ophtalmologiques pour le traitement de la DMLA humide est actuellement très importante et celle-ci ne fera que s'accroître au fil des ans avec le vieillissement de la population. Par ailleurs, les personnes ayant une déficience visuelle sont plus susceptibles de vivre en résidence comportant services et personnel soignant (Evans 2008).

Le calendrier d'administration utilisé par de nombreux cliniciens repose sur la stratégie posologique « *Treat-and-extend »,* qui vise à allonger les intervalles entre les injections selon la réponse de la maladie au traitement pour réduire le fardeau du traitement. Toutefois, un examen récent de dossiers médicaux indique que 89 % des patients canadiens ont tout de même besoin de recevoir des injections tous les mois ou tous les 2 mois (Tuli 2021). De plus, la COVID-19 a mis en évidence la nécessité d'utiliser les ressources en soins de santé de manière plus efficiente. Les agents à durée d'action plus longue pourraient en effet permettre de réduire le risque d'exposition au virus associé aux visites en clinique dans cette population de patients à risque élevé.

En raison d'un biais induit par les protocoles des études qui prévoyaient l'ajustement de la fréquence des injections uniquement pour le faricimab et non pour les comparateurs, il n'a pas été possible d'évaluer si celui-ci pourrait répondre au besoin exprimé par les professionnels de la santé de disposer d'un traitement qui s'administre moins souvent et qui offre des résultats visuels comparables.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du faricimab pour le traitement de la DMLA humide. 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	**Valeurs** (autres valeurs)	
	Fabricant	**INESSS**
Approche méthodologique	Données épidémiologiques	Données de facturation de la RAMQ
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)		
Tous les patients	[redacted], [redacted] et [redacted]	s .o.
Patients n'ayant jamais été traités	s .o.	3 042, 3 053 et 3 062
Patients qui changent de traitement	s .o.	536, 1 040 et 1 520[a]
Patients qui changent de traitement (sur 3 ans)		
Aflibercept	s .o.	202, 361 et 486[a]
Ranibizumab	s .o.	334, 679 et 1 034[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du faricimab (sur 3 ans)		
Tous les patients	[redacted], [redacted] et [redacted] %	s .o.
Patients n'ayant jamais été traités	s .o.	0, 0 et 0 % (2, 10 et 20 %)
Patients qui changent de traitement	s .o.	2, 10 et 20 %
Principale provenance de ces parts de marché (sur 3 ans)		
Aflibercept	[redacted], [redacted] et [redacted] %	Proportionnellement (40, 40 et 40 %)
Ranibizumab	[redacted], [redacted] et [redacted] %	Proportionnellement (60, 60 et 60 %)
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Nombre moyen annuel d'injections (1re année et années subséquentes, respectivement)		
Faricimab	[redacted] et [redacted]	7,2 et 6,6
Aflibercept	[redacted] et [redacted]	7,2 et 6,6
Ranibizumab	[redacted] et [redacted]	7,2 et 6,6
Coût annuel par personne traitée (1re année et années subséquentes, respectivement)		
Faricimab	[redacted] et [redacted] $[d]	[redacted] et [redacted] $
Aflibercept	[redacted] et [redacted] $[d]	10 630 et 9 743 $
Ranibizumab	[redacted] et [redacted] $[d]	11 760 et 10 780 $

s. o. : Sans objet.

a Le nombre de patients estimé est cumulatif à travers les années. Ces estimations sont basées sur les statistiques de facturation de la RAMQ sur une période allant du 1er février 2016 au 31 janvier 2022.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients permettrait de réaliser des économies de [redacted] $ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du faricimab sur la *Liste des médicaments.*

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable. De fait, il juge que l'approche épidémiologique employée ainsi que les différentes hypothèses sont bien documentées et plausibles pour la population québécoise. Toutefois, l'INESSS a préféré recourir, pour son analyse, à

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

l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès. Les modifications additionnelles ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées ci-dessous.

- Nombre annuel de patients admissibles au traitement : Dans son analyse, le fabricant utilise la population adulte québécoise comme population initiale. Ensuite, il déduit celle souffrant de la DMLA humide qui recevra un traitement anti-VEGF, puis parmi cette population, les patients qui seront couverts par le régime public d'assurance médicaments. De son côté, l'INESSS s'est basé sur les données de facturation de la RAMQ pour estimer le nombre annuel de patients admissibles au faricimab. Cette approche permet d'obtenir une estimation plus exacte. Par ailleurs, selon les experts consultés, le faricimab étant un nouvel agent et considérant la pratique actuelle de notamment débuter avec un anti-VEGF mieux connu et pour lequel ils ont le plus d'expériences, il serait dans un 1er temps utilisé en 2e intention chez les patients qui changent de médicament en raison d'une réponse non-optimale au traitement standard. Cette approche a réduit significativement le nombre de patients admissibles au traitement. En raison de l'incertitude entourant cette considération, d'autres valeurs ont été testées en analyse de sensibilité.
- Part de marché du faricimab : Le fabricant estime une prise de part de marché en considérant aussi bien les patients naïfs aux anti-VEGF que ceux en traitement d'entretien. Les experts consultés estiment ces parts de marché [redacted]. Par ailleurs, elles seraient applicables seulement aux patients qui changent de traitement pour les raisons précédemment mentionnées. Cette modification a pour effet de diminuer considérablement l'impact budgétaire.
- Nombre moyen annuel d'injections : Dans son analyse, le fabricant considère un avantage différentiel du nombre d'injections du faricimab par rapport à ses principaux comparateurs. Les patients ainsi traités auraient un nombre annuel moyen d'injections inférieur. À partir des données disponibles et sur la base des données cliniques, l'INESSS n'a accordé aucun avantage sur le nombre d'injections au faricimab par rapport à l'aflibercept et au ranibizumab et le considère similaire entre tous les traitements. Précisons que ce nombre moyen est calculé à partir des données de facturation de la RAMQ et tient compte du traitement des patients comportant une atteinte bilatérale.

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 Vabysmo[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la DMLA humide (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de personnes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	304[c]
IMPACT NET[d]				
RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[e]		-448 111 $
		Scénario supérieur[f]		-1 628 439 $

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge.

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

b À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance.

c Ce nombre indique le nombre de personnes distinctes et est basé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

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

e Les estimations tiennent compte d'une provenance des parts de marché du faricimab de 40 % et 60 % respectivement de l'aflibercept et du ranibizumab.

f Les estimations tiennent compte l'utilisation potentielle du faricimab chez les patients naïfs admissibles et ceux qui changent de traitement (pour un total de 72, 409 et 916 personnes traitées sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ [redacted] $ pourraient être engendrées sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du faricimab à la *Liste des médicaments*. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 304 patients distincts seraient traités, ce qui représente un total de 419 injections au cours de ces années.

Notons que ces économies pourraient être moindres advenant l'inscription d'un biosimilaire de ranibizumab et sa considération.

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

- Les options pour le traitement de la DMLA humide consistent en l'injection IVT d'anti-VEGF. Il existe un besoin pour de nouveaux traitements plus efficaces, au profil d'innocuité favorable et qui nécessitent une fréquence d'injections réduite afin de diminuer le fardeau qu'imposent ces injections IVT aux patients ainsi qu'aux proches aidants.
- L'ensemble des données démontrent que le faricimab est non-inférieur à l'aflibercept quant à la différence de la MAVC, et son efficacité sur ce paramètre présente des similitudes avec celui du ranibizumab pour le traitement de la DMLA humide. Toutefois, en raison du devis des études, on ne peut tirer de conclusions sur la fréquence des injections du faricimab comparativement à celle des anti-VEGF inscrits sur les listes des médicaments.
- L'INESSS a déjà reconnu la non-infériorité de l'aflibercept par rapport au ranibizumab pour le maintien de l'acuité visuelle.

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

- Le faricimab est un traitement qui semble bien toléré. Les effets indésirables graves tels que la vascularite rétinienne ou la vascularite occlusive rétinienne n'ont pas été rapportés avec le faricimab.
- Le faricimab représente une option de traitement supplémentaire pour le traitement de cette maladie.

Effets sur la santé de la population

- Les injections IVT d'anti-VEGF ainsi que les visites de surveillance imposent un lourd fardeau aux patients, aux proches aidants ainsi qu'au système de santé. En raison du devis des études qui prévoyaient l'ajustement de la fréquence des injections uniquement pour le faricimab, il n'a pas été possible d'évaluer si celui-ci pourrait répondre au besoin exprimé par les professionnels de la santé de disposer d'un traitement qui s'administre moins souvent et qui offre des résultats visuels comparables.

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

- Le prix de vente garanti d'une fiole de 120 mg/ml de faricimab est de [redacted] $. Il est inférieur à celui d'une fiole ou seringue préremplie d'aflibercept (1 418 $) et du ranibizumab (1 575 $). Son coût d'acquisition annuel par œil est inférieur à celui de ses comparateurs.
- Une minimisation de coûts comparant le faricimab à l'aflibercept et au ranibizumab a été réalisée pour évaluer son efficience dans le traitement de la DMLA humide. Le coût du traitement annuel par œil avec le faricimab est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs. Il constitue ainsi une option comportant un coût moindre d'environ [redacted] %.
- Advenant l'inscription d'un biosimilaire de ranibizumab, ces constats seraient vraisemblablement modifiés.
- Lors de leurs évaluations, l'aflibercept et le ranibizumab avaient été jugés efficients. L'aflibercept a fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle.

Fardeau budgétaire

- L'inscription du faricimab à la *Liste des médicaments* pourrait engendrer des économies d'environ [redacted] $ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 304 patients distincts seraient traités, ce qui représente un total de 419 injections au cours de ces années. De plus, dans l'éventualité d'une utilisation en 1re intention, les économies attendues seraient plus élevées.
- Advenant l'utilisation du biosimilaire du ranibizumab récemment approuvé par Santé Canada, les économies potentielles du faricimab seraient vraisemblablement réduites.

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 Vabysmo[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la forme humide de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

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

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).

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que les résultats des études TENAYA et LUCERNE démontrent que le faricimab est non inférieure à l'aflibercept quant à la différence de la MAVC chez les patients atteints de DMLA humide.
- L'INESSS a déjà reconnu la non-infériorité de l'aflibercept par rapport au ranibizumab pour le maintien de l'acuité visuelle.
- Le profil d'innocuité du faricimab est jugé acceptable.
- Les membres considèrent que le faricimab ne comble pas un besoin de santé, mais représente une option de traitement supplémentaire pour le traitement de la DMLA humide.
- Comparativement à l'aflibercept et au ranibizumab, le coût de traitement par le faricimab est moins élevé, ce qui en fait une option efficiente aux yeux des membres. Ils soulignent toutefois au passage le fait que l'un des principaux comparateurs, l'aflibercept, a fait l'objet d'une entente d'inscription, et ce, malgré la démonstration précédente de son efficience.
- Son usage engendrerait des économies sur le budget de la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Vabysmo[MC] pour le traitement de la DMLA constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Eylea[MC] (aflibercept)

- Dans un souci de concordance, si le faricimab est inscrit sur listes des médicaments, il est recommandé d'également modifier l'indication reconnue pour le paiement d'Eylea[MC] (aflibercept). L'indication proposée est la suivante :

♦ pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en présence de néovascularisation choroïdienne. L'œil à traiter doit également satisfaire aux ~~4~~ **3** critères suivants :

- ~~acuité visuelle optimale après correction entre 6/12 et 6/96;~~
- dimension linéaire de la lésion inférieure ou égale à 12 surfaces de disque;
- absence d'atteinte structurelle permanente significative du centre de la macula. Cette atteinte structurelle est définie par de la fibrose, de l'atrophie ou une cicatrice disciforme chronique qui soit telle qu'elle empêche un bénéfice fonctionnel selon le médecin traitant;
- évolution de la maladie au cours des 3 derniers mois, confirmée par une angiographie rétinienne, une tomographie de cohérence optique ou des changements récents de l'acuité visuelle.

L'autorisation de la demande initiale est d'une durée maximale de ~~4~~ **6** mois. Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de la condition médicale à partir d'une angiographie rétinienne ou d'une tomographie de cohérence optique. Les autorisations seront alors d'une durée maximale de 12 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose de 2 mg par mois les trois premiers mois et tous les 2 mois par la suite, et par œil. Étant donné qu'une minorité de patients pourrait bénéficier d'une administration plus fréquente, les autorisations seront données à raison d'une dose par mois

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 par œil. Il est à noter que l'aflibercept ne sera pas autorisé de façon concomitante avec **le faricimab**, le ranibizumab ou la vertéporfine pour traiter le même œil.

Lucentis[MC] (ranibizumab)

- Dans un souci de concordance, si le faricimab est inscrit sur listes des médicaments, il est recommandé d'également modifier l'indication reconnue pour le paiement de Lucentis[MC] (ranibizumab). L'indication proposée est la suivante :

♦ pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en présence de néovascularisation choroïdienne. L'œil à traiter doit également satisfaire aux ~~4~~ **3** critères suivants :

- ~~acuité visuelle optimale après correction entre 6/12 et 6/96;~~
- dimension linéaire de la lésion inférieure ou égale à 12 surfaces de disque;
- absence d'atteinte structurelle permanente significative du centre de la macula. Cette atteinte structurelle est définie par de la fibrose, de l'atrophie ou une cicatrice disciforme chronique qui soit telle qu'elle empêche un bénéfice fonctionnel selon le médecin traitant;
- évolution de la maladie au cours des 3 derniers mois, confirmée par une angiographie rétinienne, une tomographie de cohérence optique ou des changements récents de l'acuité visuelle.

L'autorisation de la demande initiale est d'une durée maximale de ~~4~~ **6** mois. Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de la condition médicale à partir d'une angiographie rétinienne ou d'une tomographie de cohérence optique. Les autorisations seront alors d'une durée maximale de 12 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose par mois et par œil. Il est à noter que le ranibizumab ne sera pas autorisé de façon concomitante avec l'aflibercept, **le faricimab** ou la vertéporfine pour traiter le même œil.

Toutefois, le ranibizumab demeure couvert par le Régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 12 mois précédant le 1er février 2010 et si son coût a déjà été assumé en vertu de ce régime dans le cadre des indications prévues à la présente annexe.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **American Academy of Ophtalmology.** Age-related macular degeneration preferred practice pattern. 2019. [En ligne. Consulté le 27 juillet 2022]. Disponible à https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp.
- **Bayer Inc**. Monographie de produit Eylea[MC]. Mississauga; février 2022.
- **Canadian Ophthalmological Society (C.O.S.)**. Age-related macular degeneration (AMD). [En ligne. Page consultée le 6 juin 2022]. Disponible à: https://www.seethepossibilities.ca/eye-health/age-related-macular-degeneration/.
- **CATT Reasearch Group**. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2011;364(202):1897-1908.

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).

- **CATT Reasearch Group**. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: 2-year results. Ophtalmology 2012;119(7):1388-98.
- **Cruess AF, Berger A, Colleaux K, et coll.** Canadian expert consensus: Optimal treatment of neovascular age-related macular degeneration. Can J Ophthalmol 2012;47(3):227-35.
- **Evans, J.R., Smeeth L, Fletcher AE.** Risk of admission to a nursing home among older people with visual impairment in Great Britain. Arch Ophthalmol 2008;126(10):1428-33.
- **Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et coll**. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration: Week 48 results of TENAYA and LUCERNE, two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. The Lancet 2021;399:729-40.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Beovu[MC] – Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Québec. Qc : INESSS;2022. [En ligne. Page consultée le 22 juillet 2022]. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/beovu-5998.html.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Eylea[MC] – Dégénérescence maculaire liée à l'âge. Québec. Qc : INESSS;2014. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2014/Eylea_2014_04_CAV.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Les médicaments antiangiogéniques dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge : enjeux associés à leur utilisation dans le contexte québécois – Avis. Québec. Qc : INESSS;2012. [En ligne. Page consultée le 8 juillet 2022]. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/les-medicaments-antiangiogeniques-dans-le-traitement-de-la-degenerescence-maculaire-liee-a-lage-enjeux-associes-a-leur-utilisation-dans-le-contexte-quebecois-avis.html.
- **Jager RD, Mieler WF et Miller JW.** Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2008;358(24):2606-17.
- **Khanani AM, Patel SS, Ferrone PJ, et coll**. Efficacy of every four monthly and quarterly dosing of faricimab vs ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. The STAIRWAY phase 2 randomized clinical trial. JAMA Ophtalmol. [En ligne. Page publiée le 30 juillet 2020] DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.2699.
- **Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.** Monographie de produit Lucentis[MC]. Dorval; Mai 2015.
- **Suner IJ, Kokame GT, Yu E**. et coll. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: Validation studies from two phase 3 clinical trials. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50(8):3629-35.
- **Tuli, RA**. Retrospective chart review describing the real-world treatment patterns and clinical effectiveness of patients taking anti-VEGF therapies in Canada. CADTH Symposium 2021. [En ligne. Page consultée le 16 juin 2022]. Disponible à https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/issue/view/13/symp2021.
- **Samsung Bioepis Co.,Ltd**. Monographie de produit Byooviz[MC]. Incheon; Mars 2022.

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).

VRAYLAR[MC]

Schizophrénie

Avis transmis au ministre en septembre 2022

Marque de commerce : Vraylar
Dénomination commune : Cariprazine
Fabricant : Allergan
Forme : Capsule
Teneurs : 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 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 Vraylar[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la schizophrénie, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement de la schizophrénie.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La cariprazine est un antipsychotique atypique qui présente une activité agoniste partielle au niveau des récepteurs de la dopamine D2, D3 et de la sérotonine 5-HT_{1A} ainsi qu'une activité antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-$HT_{2A,}$ 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C}. Elle a une forte affinité pour les récepteurs D2, D3, 5-HT_{1A} et une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{2C} et alpha-adrénergique 1A (antagoniste). Elle se lie aux récepteurs de l'histamine H1 (antagoniste), mais n'a aucune affinité pour les récepteurs muscariniques.

La cariprazine est notamment indiquée « pour le traitement de la schizophrénie chez les adultes » et s'administre par voie orale à une dose quotidienne de 1,5 à 6 mg.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Vraylar[MC] par l'INESSS.

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).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La prévalence de la schizophrénie est d'environ 1 % au Québec et au Canada (SCSMC 2019). Les caractéristiques psychotiques de la schizophrénie apparaissent typiquement entre la fin de l'adolescence et le milieu de la trentaine. Un débalancement au niveau de la dopamine est présent chez la majorité des personnes atteintes de schizophrénie. Les schizophrènes ont une espérance de vie moindre que la population générale, notamment en raison de la prise en charge sous-optimale de plusieurs comorbidités et du taux de suicide élevé.

La schizophrénie est marquée par des épisodes de recrudescence des symptômes, suivis de périodes de rémission plus ou moins longues selon la sévérité de la maladie. Chez certains patients, les symptômes persistent malgré les traitements. Les idées délirantes, les hallucinations, la désorganisation des pensées et les comportements moteurs anormaux sont des symptômes positifs. Les symptômes négatifs incluent la diminution de l'expression émotionnelle, l'aboulie, l'alogie, l'anhédonie et l'asociabilité. Les symptômes négatifs sont partie prenante de la morbidité associée à la schizophrénie.

Les rechutes ont des répercussions négatives sur la qualité de vie des patients et leur fonctionnement psychosocial. Celles-ci sont associées à un pronostic défavorable à long terme, à une détérioration clinique et cognitive graduelle, ainsi qu'à un fardeau plus élevé pour les familles et la société (Heres 2014). Le taux de rechutes varie grandement selon la population étudiée et la durée du suivi. À un an, celui-ci varie de 30 à 80 % et est lié de façon importante à l'observance thérapeutique (Murday 2019). L'observance est un enjeu majeur chez les personnes atteintes de maladies psychotiques. L'éducation du patient et de ses proches aidants au sujet de la maladie est partie prenante du traitement. De plus, la psychoéducation, la participation à des groupes de soutien et la réadaptation sont des aspects cruciaux de l'intégration à la société.

En raison de leur innocuité, les antipsychotiques atypiques sont préférés à ceux dits typiques. Les antipsychotiques atypiques causent moins de troubles du mouvement et de sédation, mais plus de troubles métaboliques et de prise de poids que les antipsychotiques typiques. Les antipsychotiques atypiques oraux et leurs versions génériques actuellement inscrits sur les listes sans restriction sont l'aripiprazole (Abilify[MC]), la clozapine (Clozaril[MC]), l'olanzapine (Zyprexa[MC]), la quétiapine à action régulière et prolongée (Seroquel[MC], Seroquel XR[MC]), la rispéridone (Risperdal[MC]) et la ziprasidone (Zeldox[MC]). La lurasidone (Latuda[MC] et versions génériques) est inscrite à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments. L'asénapine (Saphris[MC]), le brexpiprazole (Rexulti[MC]) et la palipéridone (Invega[MC]) sont des antipsychotiques atypiques oraux qui ne sont pas inscrits sur les listes. L'aripiprazole, le brexpiprazole et la cariprazine sont des agonistes partiels des récepteurs dopaminergiques D2. Notons que la clozapine est réservée aux cas réfractaires après au moins 2 échecs à des traitements antipsychotiques à dose thérapeutique et de durée adéquate (Remington 2017). Parmi les antipsychotiques atypiques, certains sont qualifiés comme ayant un risque métabolique plus faible, soit l'aripiprazole, l'asénapine, le brexpiprazole, la cariprazine, la lurasidone, la palipéridone et la ziprasidone.

En plus des traitements disponibles par voie orale, les antipsychotiques à action prolongée (APAP) atypiques font partie intégrante du traitement des troubles psychotiques. L'aripiprazole (Abilify Maintena[MC]), la palipéridone (Invega Sustenna[MC], Invega Trinza[MC]) et la rispéridone (Risperdal Consta[MC]) sont actuellement inscrits sur les listes sans restriction. Perseris[MC], rispéridone 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).

injection sous-cutanée à action prolongée, a reçu une recommandation d'inscription sur les listes par l'INESSS, mais le ministre a sursis à sa décision. En favorisant l'observance, les APAP ont des impacts bénéfiques à long terme sur l'évolution de la maladie.

Besoin de santé

La schizophrénie est une maladie chronique et invalidante pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement curatif. La présentation et l'intensité des symptômes, tout comme la réponse aux antipsychotiques, varient d'une personne à l'autre. La pharmacothérapie a pour principaux objectifs de limiter les symptômes psychotiques, de réduire les hospitalisations, de prévenir les rechutes, de favoriser l'autonomie et le retour aux activités quotidiennes. Le succès de la thérapie repose notamment sur l'adhésion au traitement et sur des mesures psychosociales mises en place.

Un besoin d'antipsychotiques efficaces et dont la posologie, le mode d'administration et le profil d'effets indésirables favorisent l'observance est présent. Il est souhaitable que ces médicaments aient un début d'action rapide. La disponibilité d'une formulation injectable à action prolongée constitue un avantage supplémentaire.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études suivantes ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de la cariprazine :

- Données à court terme : RGH-MD-04 (Durgam 2015), RGH-MD-05 (Kane 2015), RGH-MD-16 (Durgam 2014);
- Données à long terme : RGH-MD-06 (Durgam 2016), RGH-MD-11 (Culter 2018), RGH-MD-17 (Durgam 2017), RGH-188-05 (Nemeth 2017);
- Données de comparaison indirecte : l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte non publiée, soumise par le fabricant, ainsi que 2 méta-analyses en réseau (MAenR) publiées (Huhn 2019, Schneider-Thoma 2022).

<u>Données à court terme</u>

Études chez les patients présentant une exacerbation aiguë de la schizophrénie

Les études RGH-MD-04, RGH-MD-05 et RGH-MD-16 ont des devis quasi identiques. Il s'agit de 3 essais, multicentriques, à répartition aléatoire, réalisés en double insu, qui ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la cariprazine à celles du placebo chez les personnes atteintes de schizophrénie. Les études RGH-MD-04 et 05 sont des essais de phase III regroupant 617 et 446 adultes, respectivement, alors que l'étude RGH-MD-16 est un essai de phase IIb comprenant 732 adultes. Pour être admis, les patients devaient être âgés de 18 à 60 ans, être atteints de schizophrénie depuis au moins 1 an et présenter une exacerbation aiguë, être hospitalisés, avoir un score *Clinical Global Impressions of Severity* (CGI-S) ≥ 4 et avoir un score sur l'échelle *Positive and Negative Symptoms Scale* (PANSS) entre 80 et 120, dont un score ≥ 4 à au moins 2 items représentant des symptômes positifs. Les patients présentant un 1er épisode psychotique, une schizophrénie résistante, d'autres comorbidités psychiatriques ou prenant des psychotropes étaient exclus. La répartition aléatoire n'était pas stratifiée. Les patients ont été répartis pour recevoir une dose uniquotidienne par voie orale de cariprazine, d'un placebo ou d'un autre antipsychotique. Les doses pour chacune des études sont les suivantes :

- Pour l'étude RGH-MD-04 : cariprazine 3 mg, cariprazine 6 mg, aripiprazole 10 mg, placebo;
- Pour l'étude RGH-MD-05 : cariprazine 3 à 6 mg, cariprazine 6 à 9 mg, placebo;

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 l'étude RGH-MD-16 : cariprazine 1,5 mg, cariprazine 3 mg, cariprazine 4,5 mg, rispéridone 4 mg, placebo.

L'aripiprazole et la rispéridone sont des traitements de référence actifs inclus pour la validation de l'essai; aucune comparaison statistique avec la cariprazine n'est planifiée. Le paramètre d'évaluation principal est la variation du score PANSS par rapport à la valeur initiale. Le paramètre d'évaluation secondaire clé est la variation du score CGI-S par rapport à la valeur initiale. Ces paramètres sont évalués après 6 semaines de traitement selon la méthode *Mixed Model Repeated Measure* (MMRM) pour les études RGH-MD-04 et 05 et la méthode *last observation carried forward* (LOCF) pour l'étude RGH-MD-16. Les seuils de signification bilatéraux sont de 0,05. L'étude RGH-MD-16 teste d'abord la combinaison des doses de 3 mg et 4,5 mg, puis les doses de 3 mg et 4,5 mg séparément, puis finalement la dose de 1,5 mg. Les études RGH-MD-04 et 05 ont testé chacune des doses séparément. Pour le contrôle relatif à la multiplicité des analyses statistiques, le paramètre d'évaluation secondaire est testé seulement si le paramètre d'évaluation principal est statistiquement significatif pour une dose donnée.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne des études RGH-MD-04, RGH-MD-05 et RGH-MD-16 sont les suivants :

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique.
- Le risque de biais de sélection est considéré comme faible. Un risque de biais de détection et d'attrition est toutefois présent. En effet, le profil d'innocuité des différents antipsychotiques ont pu compromettre le double insu dans les études RGH-MD-04 et 16 et les taux d'attrition sont élevés (33, 39 et 36 % dans les études RGH-MD-04, 05 et 16, respectivement). Ces taux sont toutefois similaires à ce qui est observé dans les études à court terme évaluant l'efficacité des antipsychotiques en schizophrénie.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte de la schizophrénie. Le PANSS est un questionnaire reconnu et validé pour les troubles psychotiques. Il en va de même pour le CGI-S. Au sein d'un même groupe, la différence cliniquement significative entre la valeur finale et initiale est de 15 points pour le PANSS et d'un point pour le CGI-S (Hermes 2012, Rabinowitz 2006).
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.
- L'absence de comparaisons statistiques prévues au protocole entre la cariprazine et les antipsychotiques inclus dans ces études constitue une faiblesse importante. Une étude de non-infériorité aurait été réalisable.
- Ces études ne permettent pas d'évaluer l'effet de la cariprazine sur les symptômes négatifs prédominants en raison de l'absence de contrôle pour les facteurs confondants, notamment les symptômes positifs résiduels, les symptômes dépressifs ou anxieux, la présence de symptômes extrapyramidaux (SEP) et le manque de stimulation.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont considérés comme étant stricts, ce qui limite la généralisation des résultats en contexte de vie réelle. Toutefois, ils s'apparentent aux critères des autres études menées en schizophrénie et permettent de bien cerner une population atteinte d'une maladie modérée à grave.

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 caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Notons que les hommes sont surreprésentés dans ces 3 études et qu'une faible proportion de patients caucasiens (< 20 %) a pris part à l'étude RGH-MD-05.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec, à l'exception de l'exclusion des patients ayant des comorbidités physiques ou psychiatriques ainsi que des patients résistants aux traitements.
- L'utilisation du placebo comme comparateur est déplorée considérant le nombre d'antipsychotiques disponibles. Cette pratique est toutefois la norme pour le développement des antipsychotiques.
- Les doses de rispéridone et d'aripiprazole utilisées sont dans le bas de l'intervalle thérapeutique, alors que les doses de cariprazine permises couvrent tout l'intervalle thérapeutique. Les doses utilisées respectent toutefois les recommandations des monographies canadiennes.

Dans l'étude RGH-MD-04, la différence de la moyenne des moindres carrés (Δ moy. MC) pour le score PANSS, à la semaine 6 par rapport à la valeur initiale, est statistiquement significative comparativement au placebo pour la cariprazine :

- Cariprazine 3 mg : -6,0; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] -10,1 à -1,9; $p \leq 0,01$;
- Cariprazine 6 mg : -8,8; IC95 % -12,9 à -4,7; $p \leq 0,001$;
- Aripiprazole : -7,0; IC95 % -11,0 à -2,9; $p \leq 0,001$.

Les différences des moindres carrés (Δ MC) observées pour le score PANSS sont cliniquement significatives dans tous les groupes, à l'exception du placebo (cariprazine 3 mg : -20,2; cariprazine 6 mg : -23,0; aripiprazole : -21,2; placebo : -14,3). Pour le paramètre d'évaluation secondaire clé, le CGI-S, la Δ moy. MC est statistiquement significative pour la cariprazine ou l'aripiprazole, lorsqu'il est comparé au placebo :

- Cariprazine 3 mg : -0,4; IC95 % -0,6 à -0,2; $p \leq 0,01$;
- Cariprazine 6 mg : -0,5; IC95 % -0,7 à -0,3; $p \leq 0,001$;
- Aripiprazole : -0,4; IC95 % -0,6 à -0,2; $p \leq 0,001$.

Dans un même groupe, les Δ MC pour le CGI-S sont toutes cliniquement significatives (cariprazine 3 mg : -1,4; cariprazine 6 mg : -1,5; aripiprazole : -1,4; placebo : -1,0). En ce qui a trait à l'innocuité, les principaux effets indésirables pour la cariprazine 3 mg, la cariprazine 6 mg, l'aripiprazole et le placebo sont l'insomnie (13,5 % contre 14,0 % contre 10,5 % contre 16,3 %), l'akathisie (7,1 % contre 14,6 % contre 7,2 % contre 4,6 %) et les céphalées (6,5 % contre 10,2 % contre 9,9 % contre 11,1 %). La prise de poids est plus importante avec la cariprazine (0,6 à 0,8 kg) ou l'aripiprazole (0,7 kg) qu'avec le placebo (0,1 kg). Une augmentation du poids jugé cliniquement significative (≥ 7 %) est observée chez 6, 5, 6 et 3 % des patients recevant de la cariprazine 3 mg, la cariprazine 6 mg, l'aripiprazole ou le placebo, respectivement. La cariprazine semble avoir un effet neutre sur la prolactine (PRL) et l'intervalle QTc, alors qu'une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT), de l'aspartate aminotransférase (AST) et de la créatine kinase (CK) est présente. Il y a eu 2 décès non liés au traitement dans le groupe sous cariprazine 6 mg, soit un suicide et un accident vasculaire cérébral ischémique associé à un infarctus du myocarde. Selon la *Schizophrenia Quality of Life Scale – Revision 4* (SQLS-R4), échelle évaluant la qualité de vie des patients atteints de schizophrénie, les résultats de cette analyse exploratoire suggèrent que l'état de santé des patients s'améliore de façon plus importante chez ceux recevant un antipsychotique comparativement au placebo.

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'étude RGH-MD-05, la dose quotidienne moyenne est de 5,2 mg dans le groupe sous cariprazine 3 à 6 mg et de 7,7 mg dans le groupe qui prenait la cariprazine 6 à 9 mg. La Δ moy. MC du score PANSS est statistiquement significative pour la cariprazine, lorsqu'elle est comparée au placebo :

- Cariprazine 3 à 6 mg : -6,8; IC95 % -11,3 à -2,4; p = 0,003;
- Cariprazine 6 à 9 mg : -9,9; IC95 % -14,5 à -5,3; p < 0,001.

Pour le score PANSS, les Δ MC sont jugées cliniquement significatives pour tous les groupes, y compris le placebo (cariprazine 3 à 6 mg : -22,8; cariprazine 6 à 9 mg : -25,9; placebo : -16,0). Pour le CGI-S, la Δ moy. MC est statistiquement significative pour chacun des groupes comparativement au placebo :

- Cariprazine 3 à 6 mg : -0,3; IC95 % -0,6 à -0,01; p = 0,012;
- Cariprazine 6 à 9 mg : -0,5; IC95 % -0,8 à -0,3; p < 0,001.

Pour le CGI-S, les Δ MC observées sont cliniquement significatives dans tous les groupes (cariprazine 3 à 6 mg : -1,4; cariprazine 6 à 9 mg : -1,6; placebo : -1,0). Les principaux effets indésirables pour la cariprazine 3 à 6 mg, la cariprazine 6 à 9 mg et le placebo sont l'akathisie (15,9 % contre 16,9 % contre 3,4 %), les céphalées (9,3 % contre 16,2 % contre 11,6 %), l'insomnie (6,6 % contre 10,8 % contre 10,9 %), la fébrilité (6,6 % contre 10,1 % contre 4,8 %) et les SEP (5,3 % contre 10,1 % contre 2,0 %). La prise de poids est plus importante avec la cariprazine (0,9 à 1,2 kg) qu'avec le placebo (0,7 kg). Une augmentation du poids ≥ 7 % est observée chez 8, 11 et 4 % des patients recevant de la cariprazine 3 à 6 mg, la cariprazine 6 à 9 mg ou le placebo, respectivement. La cariprazine semble avoir un effet neutre sur la PRL et l'intervalle QTc, alors qu'une augmentation des AST et ALT est observée. Il n'y a pas eu de décès attribuable au traitement. Selon la SQLS-R4, une analyse exploratoire, l'état de santé des patients s'améliore de façon plus importante chez ceux recevant la cariprazine.

Pour l'étude RGH-MD-16, la Δ moy. MC du PANSS est statistiquement significative pour chacun des groupes comparativement au placebo, et ce, en respectant les étapes de la séquence d'analyse hiérarchisée :

- Cariprazine 1,5 mg : -7,6; IC95 % -11,8 à -3,3; p ≤ 0,001;
- Cariprazine 3 mg : -8,8; IC95 % -13,1 à -4,6; p ≤ 0,001;
- Cariprazine 4,5 mg : -10,4; IC95 % -14,6 à -6,2; p ≤ 0,001;
- Rispéridone : -15,1; IC95 % -19,4 à -10,8; p ≤ 0,001.

La Δ MC pour le score PANSS est cliniquement significative pour chacun des groupes à l'exception du placebo (cariprazine 1,5 mg : -19,4; cariprazine 3 mg : -20,7; cariprazine 4,5 mg : -22,3; rispéridone : -26,9; placebo : -11,8). Pour le CGI-S, la Δ moy. MC est statistiquement significative pour chacun des groupes comparativement au placebo.

- Cariprazine 1,5 mg : -0,4; IC95 % -0,6 à -0,1; p ≤ 0,01;
- Cariprazine 3 mg : -0,5; IC95 % -0,7 à -0,2; p ≤ 0,001;
- Cariprazine 4,5 mg : -0,6; IC95 % -0,9 à -0,4; p ≤ 0,001;
- Rispéridone : -0,8; IC95 % -1,1 à -0,6; p ≤ 0,001.

Les Δ MC observées pour le CGI-S sont cliniquement significatives dans tous les groupes, à l'exception du placebo (cariprazine 1,5 mg : -1,0; cariprazine 3 mg : -1,1; cariprazine 4,5 mg : -1,3; rispéridone : -1,5; placebo : -0,7). En ce qui a trait à l'innocuité, les principaux effets indésirables pour la cariprazine 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, la rispéridone et le placebo sont l'insomnie (10,3 % contre 16,4 % contre 16,3 % 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).

15,0 % contre 7,3 %), les SEP (9,0 % contre 8,9 % contre 11,6 % contre 12,9 % contre 4,6 %), les céphalées (11,0 % contre 6,8 % contre 8,2 % contre 8,6 % contre 10,6 %) et la sédation (4,8 % contre 4,8 % contre 8,2 % contre 11,4 % contre 3,3 %). La prise de poids est plus importante avec la rispéridone (2 kg) ou la cariprazine (0,9 à 1,5 kg) qu'avec le placebo (0,5 kg). Une augmentation des ALT est présente chez les patients recevant un antipsychotique. Une augmentation de la PRL et de l'intervalle QTc est observée avec la rispéridone, alors que la cariprazine semble avoir un effet neutre. Il n'y a pas eu de décès attribuable au traitement. La qualité de vie n'a pas été évaluée dans cette étude.

Somme toute, après 6 semaines de traitement, la cariprazine améliore les scores PANSS et CGI-S de façon plus importante que le placebo chez les personnes atteintes de schizophrénie. Le principal effet indésirable, l'akathisie, peut être pris en charge, notamment par une réduction de la dose, une titration plus lente ou l'ajout de traitement de support. La cariprazine semble causer peu de gain de poids et avoir un effet neutre sur la PRL et l'intervalle QTc. En raison de la courte durée des études, il est cependant difficile de statuer sur l'incidence de la cariprazine sur certains paramètres métaboliques. L'effet de la cariprazine sur la qualité de vie et le fonctionnement des patients n'ont pas été étudiés en détail. L'absence de ces données est déplorée, surtout qu'il s'agit d'un élément essentiel de la prise en charge des patients.

Données à long terme

Études évaluant l'innocuité à long terme

Les études RGH-MD-11 et RGH-MD-17 ont des devis similaires. Il s'agit d'essais de phase II-III multicentriques, non comparatifs et sans insu qui ont pour but d'évaluer l'innocuité à long terme de la cariprazine chez les adultes atteints de schizophrénie. L'étude RGH-MD-11 inclut de nouveaux patients (n = 235) et des patients provenant des études RGH-MD-04 et RGH-MD-05 (n = 351), alors que l'étude RGH-MD-17 n'inclut que des patients provenant de l'étude RGH-MD-16 (n = 97). Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 à 60 ans, être atteints de schizophrénie depuis au moins un an, avoir un score PANSS ≤ 25 et un score CGI -S ≤ 3. De plus, les patients de l'étude RGH-MD-17 devaient avoir une diminution d'au moins 20 % de leur score PANSS comparativement à la valeur initiale de l'étude RGH-MD-16. Les patients étaient toutefois exclus s'ils avaient une schizophrénie résistante, un 1er épisode psychotique, d'autres diagnostics psychiatriques ou pour les patients provenant d'une autre étude, un effet indésirable non contrôlé. Pendant 48 semaines, une dose uniquotidienne de cariprazine 3 à 9 mg était administrée dans l'étude RGH-MD-11, alors que la dose de cariprazine était de 1,5 à 4,5 mg dans l'étude RGH-MD-17. Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité.

Au total, 39 % des patients ont terminé l'étude RGH-MD-11. Plus de nouveaux patients ont abandonné l'étude comparativement aux patients en provenance d'une autre étude (46,7 % contre 26,4 %). Les principales raisons d'arrêt sont le retrait du consentement (26,3 %) et les effets indésirables (12,5 %). La dose médiane était de 5,7 mg/jour. Les principaux effets indésirables sont l'akathisie (15,7 %), les céphalées (13,3 %), l'insomnie (13,0 %) et le gain de poids (10,2 %). Le gain de poids médian est de 1,2 kg et 26,3 % des patients ont eu une augmentation ≥ 7 % de leur poids. Environ 20 % des patients satisfont aux critères pour l'hypotension orthostatique. Il y a présence d'un allongement du QTc > 500 ms chez 4 patients et 10 patients ont eu une augmentation significative de la CK. Le bilan lipidique s'améliore pour la majorité des patients. Cependant, des changements, de « normal » à « élevé », sont observés pour le cholestérol total (4,9 %), les LDL (3,2 %), les triglycérides (7,8 %) et le glucose à jeun (5,9 %). Pour les HDL,

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 valeurs passent de « normal » à « bas » chez 12,4 % des patients. La cariprazine semble maintenir son effet neutre sur la PRL à long terme. Il n'y a pas eu de comportement suicidaire.

Dans l'étude RGH-MD-17, 50 % des patients ont terminé l'étude. Les principales raisons d'arrêt sont le retrait du consentement (17,2 %) et les effets indésirables (10,8 %). Une dose de cariprazine 1,5, 3 et 4,5 mg a été reçue par 7,5 %, 24,7 % et 67,7 % des patients. Les principaux effets indésirables sont l'akathisie (14,0 %), l'insomnie (14,0 %) et l'augmentation du poids (11,8 %). Le gain de poids moyen est de 1,87 kg et 33,3 % des patients ont vu leur poids augmenter de ≥ 7 %. Environ 25 % des patients satisfont aux critères pour l'hypotension orthostatique et aucun patient n'a eu un QTc > 500 ms. Un effet neutre sur la PRL est présent. Il n'y a pas de différences notables pour les AST, les ATL ou les CK. Le bilan lipidique s'améliore pour la majorité des patients. Cependant, des changements de « normal » à « élevé » sont observés pour les triglycérides (13,9 %) et le glucose à jeun (4,2 %), alors qu'il y a un changement de « normal » à « bas » pour les HDL (23,3 %). Il y a eu 1 décès par suicide chez un patient recevant de la cariprazine 4,5 mg.

Somme toute, après 48 semaines de traitements, l'akathisie demeure l'effet indésirable prépondérant et semble être présente surtout en début de traitement. L'incidence sur les paramètres métaboliques s'apparente à celle des autres antipsychotiques atypiques ayant un plus faible risque métabolique. L'absence de comparateur et les taux d'abandon importants limitent toutefois l'interprétation des résultats.

Étude en prévention des rechutes
L'étude RGH-MD-06 est une étude multicentrique à répartition aléatoire, qui a pour but d'évaluer le taux de rechute chez 765 adultes. Pour être admis, les patients doivent être âgés de 18 à 60 ans, avoir une exacerbation aiguë de leur schizophrénie ainsi qu'un score PANSS entre 70 et 120, dont au moins 2 symptômes positifs ont un score ≥ 4. Les patients présentant un 1er épisode psychotique, une schizophrénie résistante, ayant d'autres comorbidités psychiatriques ou utilisant des psychotropes sont exclus. Cet essai comprend 3 phases : une phase préliminaire de 8 semaines en devis ouvert pendant laquelle les patients reçoivent une dose flexible de cariprazine 3 à 9 mg, une phase de stabilisation de 12 semaines en devis ouvert pendant laquelle les patients reçoivent une dose fixe de cariprazine identique à celle de la phase préliminaire, puis une phase à double insu de 26 à 72 semaines. Au début de la phase à double insu, à la suite de la répartition aléatoire, les patients reçoivent de la cariprazine 3 mg, 6 mg ou 9 mg 1 fois par jour ou un placebo. Le paramètre d'évaluation principal est le temps entre la 1re rechute et le début de la phase à double insu. Ce paramètre est évalué à l'aide d'un modèle de Cox et des courbes de Kaplan-Meier. La méthode LOCF est utilisée pour l'imputation des données manquantes.

Dans la phase à double insu, 24,8 et 47,5 % des patients ont rechuté dans les groupes cariprazine et placebo, respectivement. Dans le groupe qui prenait le placebo, le délai avant la rechute peut être influencé par l'effet résiduel de la cariprazine reçue pendant les phases à devis ouvert, notamment en raison du long temps de demi-vie de cet antipsychotique. De plus, la schizophrénie étant une maladie chronique, le passage au placebo des répondants au traitement augmente inévitablement le risque de rechute. Il est impossible de savoir si la différence du taux de rechute observée entre la cariprazine et le placebo est attribuable à la maladie elle-même ou à l'efficacité du traitement. Ainsi, l'efficacité à long terme du traitement ne peut être réellement démontrée avec cette étude. De plus, les taux d'abandon

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).

élevés remettent en doute la validité de l'essai. Seulement 34,5 % des patients ont terminé les phases en devis ouvert et 17 %, la phase à double insu.

En ce qui concerne l'innocuité, la proportion de patients présentant de l'akathisie diminue au cours de l'étude. Pendant la phase à double insu, le poids des patients recevant la cariprazine a augmenté de 1,13 kg et ceux recevant le placebo, de 0,94 kg, ce qui s'ajoute au 0,87 kg pris pendant les phases en devis ouvert. Un effet neutre sur la PRL et l'intervalle QTc est observé. Il y a eu une tentative de suicide pendant la phase à devis ouvert et aucun décès. La qualité de vie n'a pas été évaluée.

Étude sur les symptômes négatifs prédominants
L'étude RGH-188-05 est une étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et réalisée en double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la cariprazine comparativement à la rispéridone chez les patients atteints de schizophrénie présentant des symptômes négatifs prédominants. Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 à 65 ans, être atteints de schizophrénie depuis au moins 2 ans, avoir une maladie stable et des symptômes négatifs prédominants depuis 6 mois ou plus, avoir un score *Positif and Negative Symptoms Scale - Factor Score for Negative Symptoms* (PANSS-FSNS) ≥ 24 et avoir un score PANSS ≥ 4 à au moins 2 des items suivants : affect émoussé, avolition ou pauvreté du langage. Ils sont exclus si le score PANSS-FSNS ou le score *Positive and Negative Symptoms Scale - Factor Score for Positive Symptoms* (PANSS-FSPS) augmente de 25 % ou plus entre la valeur initiale et la répartition aléatoire, ont un score PANSS-FSPS > 19, un score *Calgary Depression Scale for schizophrenia* (CDSS) > 6, un score > 3 pour les 8 premiers items du *Simpson Angus Scale* (SAS), un score PANSS ≥ 4 à plus de 2 des symptômes suivants : délire, comportement hallucinatoire, désorganisation conceptuelle, suspicion/persécution, ont d'autres comorbidités psychiatriques ou utilisent des psychotropes. Les 461 adultes inclus pouvaient recevoir une dose quotidienne de 3 à 6 mg de cariprazine ou de rispéridone.

Les paramètres d'évaluation principal et secondaire sont, respectivement, la variation du PANSS-FSNS et du *Personal and Social Performance* (PSP) entre la répartition aléatoire et la semaine 26. Le PANSS-FSNS est une échelle évaluant les symptômes négatifs chez les schizophrènes où un score négatif représente une amélioration alors que le PSP évalue le fonctionnement des patients et un score positif correspond à une amélioration. Ces paramètres sont évalués à l'aide de la méthode MMRM. Afin de contrôler la multiplicité des analyses statistiques, le paramètre d'évaluation secondaire est testé seulement si le paramètre d'évaluation principal est statistiquement significatif. Les seuils de signification bilatéraux sont de 0,05.

À la semaine 26, la cariprazine est plus efficace que la rispéridone pour réduire les symptômes négatifs selon le PANSS-FSNS (Δ moy. MC -1,46; IC95 % -2,39 à -0,53; p = 0,0022). Cette différence n'est pas jugée cliniquement significative. Plusieurs valeurs sont proposées dans la documentation scientifique pour la différence minimale cliniquement importante (Leucht 2019, Czobor 2022). Une variation de -1,5 à -3,8 points a été proposée par Czobor et ses collaborateurs en utilisant des méthodes fondées sur la distribution ou ancrées. Pour le paramètre d'évaluation secondaire, le PSP, la cariprazine est plus efficace que la rispéridone pour améliorer le fonctionnement (Δ moy. MC 4,63; IC95 % 2,71 à 6,56; p < 0,0001). Bien qu'une différence minimale cliniquement significative entre 2 traitements actifs n'ait pas été établie pour ce paramètre, celle observée dans l'étude n'est pas jugée cliniquement significative puisqu'elle est

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

inférieure au seuil de 7 à 10 points généralement proposé entre un traitement actif et le placebo (Edgar 2014, Lee 2016, Nasrallah 2008).

En ce qui a trait à l'innocuité, 78 % des patients ont complété l'étude. Dans le groupe sous cariprazine comparativement au groupe sous rispéridone, 10 et 12 % des patients ont cessé leur traitement en raison d'un effet indésirable, respectivement. Les principaux effets indésirables, pour la cariprazine comparativement à la rispéridone, sont l'insomnie (9 % contre 10 %), les céphalées (6 % contre 10 %), l'akathisie (8 % contre 5 %), la schizophrénie (7 % contre 4 %), l'anxiété (6 % contre 5 %) et la somnolence (4 % contre 6 %). Dans le groupe qui prenait la cariprazine, les patients perdent en moyenne 0,36 kg, alors que ceux du groupe chez qui on administrait la rispéridone gagnent 0,64 kg. Dans le groupe sous rispéridone, un patient a fait une tentative de suicide et un autre est décédé à la suite d'un cancer non lié au traitement.

Cette étude respecte les recommandations des agences réglementaires pour l'évaluation des symptômes négatifs et prend en compte la majorité des facteurs confondants à l'exception des symptômes anxieux (EMA 2012, Marder 2011, Laughren 2011). La rispéridone n'est pas considérée comme un comparateur acceptable puisque cet antipsychotique peut induire des symptômes négatifs secondaires. Il est difficile de savoir si la cariprazine diffère de la rispéridone parce qu'elle traite les symptômes négatifs primaires ou parce qu'elle induit moins de symptômes négatifs secondaires. En ce qui a trait à l'innocuité, la cariprazine semble causer moins de gain de poids que la rispéridone.

Comparaison indirecte

Méta-analyse en réseau non publiée pour le traitement aigu et de maintien de la schizophrénie

En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une MAenR non publiée ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la cariprazine à celle des autres antipsychotiques atypiques oraux disponibles au Canada chez les patients atteints de schizophrénie. Celle-ci n'a pas été retenue puisque 2 méta-analyses en réseau publiées et jugées de meilleure qualité méthodologique ont été repérées. Ces méta-analyses comportent une revue de la documentation scientifique plus récente, incluent plus d'études et évaluent plus de paramètres.

Méta-analyse en réseau publiée pour le traitement aigu de la schizophrénie

L'analyse de Huhn inclut 402 études à répartition aléatoire permettant la comparaison entre 32 antipsychotiques oraux utilisés en monothérapie pour le traitement aigu de la schizophrénie. Ces études regroupent plus de 53 000 patients. Les paramètres d'évaluation principaux sont le changement des symptômes associés à la schizophrénie selon une échelle validée, le taux d'abandons de toutes causes, le fonctionnement social et l'innocuité. Pour l'évaluation des paramètres subjectifs, seules les études en double insu ont été considérées. Les doses thérapeutiques incluses pour chacun des comparateurs ont été définies *a priori*.

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

- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée adéquate.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et jugés adéquats.
- La MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne.

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

- Le plan statistique est détaillé. De nombreuses analyses de sensibilité ont été réalisées afin de vérifier la robustesse des résultats.
- Le risque de biais et l'hétérogénéité entre les études ont été évalués par les auteurs. Dans les études incluses, 23 % ont un risque de biais élevé selon le *Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool*. L'augmentation de l'effet placebo dans les études récentes comparativement aux études plus anciennes est la principale source d'hétérogénéité.
- Les caractéristiques des études sont aussi détaillées. Parmi celles-ci, 84 % sont réalisées en double insu, 49 % sont financées par l'industrie et le taux d'abandon est de 35 %.
- Les caractéristiques des patients sont détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 37,4 ans, sont atteints de schizophrénie depuis 11,9 ans en moyenne et 56,02 % sont des hommes.

Les résultats montrent que comparativement aux traitements inscrits sur les listes, le cariprazine est plus efficace que le placebo pour améliorer les symptômes associés à la schizophrénie, mais moins efficace que la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone. La cariprazine n'a pas été incluse dans l'analyse du fonctionnement social. La cariprazine a un taux d'abandon, toutes causes confondues, inférieur au placebo, mais supérieur à l'aripiprazole, à l'olanzapine et à la rispéridone.

En ce qui a trait à l'innocuité, la cariprazine cause moins de gain de poids à court terme que la quétiapine, la chlorpromazine et l'olanzapine. Elle cause plus d'akathisie que la clozapine, l'olanzapine, le placebo et la quétiapine, mais moins que le zuclopenthixol. La cariprazine cause plus d'augmentation de la PRL que la clozapine, mais moins que l'olanzapine, la lurasidone, l'halopéridol et la rispéridone. La cariprazine entraîne moins de prolongation de l'intervalle QTc que l'olanzapine, la rispéridone et la ziprasidone et cause peu de sédation.

À la lumière de ces observations, l'INESSS adhère à la conclusion que la cariprazine est d'une efficacité supérieure au placebo, d'efficacité similaire à la majorité des antipsychotiques, mais moins efficace que la rispéridone, l'olanzapine et la clozapine. Le profil d'innocuité de la cariprazine est favorable par rapport à celui des antipsychotiques typiques et à la clozapine. Somme toute, les effets indésirables de la cariprazine ne semblent pas différer de ceux des autres antipsychotiques atypiques ayant un plus faible risque métabolique.

Méta-analyse en réseau publiée pour le traitement de maintien de la schizophrénie
L'analyse de Schneider-Thoma inclut 115 études à répartition aléatoire permettant la comparaison entre 32 antipsychotiques, oraux ou injectables à action prolongée, utilisés pour le traitement de maintien de la schizophrénie. Ces études regroupent plus de 15 000 patients. Les paramètres d'évaluation principaux sont le taux de rechutes, les symptômes globaux, les hospitalisations, la rémission, le fonctionnement et l'innocuité.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :
- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée adéquate.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et jugés adéquats.
- La MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne.

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

- Le plan statistique est détaillé. De nombreuses analyses de sensibilité ont été réalisées afin d'évaluer la robustesse des résultats.
- Le risque de biais et l'hétérogénéité entre les études ont été évalués par les auteurs. Pour le paramètre d'évaluation principal, le taux de rechute, 10 % des études incluses ont un risque de biais faible, 63 % un risque modéré et 27 % un risque élevé selon le *Cochrane Collaboration's Risk of Bias 2 Tool*. Le faible nombre d'études disponible pour chaque antipsychotique limite la puissance statistique de cette comparaison indirecte.
- Les caractéristiques des études sont aussi détaillées. De celles-ci, 86 % sont réalisées en double insu, 55 % sont financées par l'industrie, 45 % ont un devis enrichi et la durée médiane des études est de 34 semaines.
- Les caractéristiques des patients sont détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 40,33 ans, 59,8 % sont des hommes et le score PANSS initial médian est de 61,25.

Les résultats présentés considèrent seulement les traitements inscrits sur les listes. La cariprazine diminue les rechutes comparativement au placebo lorsqu'on considère les comparaisons pairées. Il en va de même pour l'analyse des symptômes globaux. Pour la rémission soutenue (score CGI-S ≤ 3 pour ≥ 6 mois) et le fonctionnement global, la cariprazine est plus efficace que le placebo. Il est difficile d'interpréter les résultats pour les hospitalisations en raison de la faible qualité des données et de la largeur des intervalles de confiance.

En ce qui a trait à l'innocuité, la cariprazine ne semble pas se distinguer du placebo pour le gain de poids et l'augmentation de la PRL. Pour les abandons de toutes causes, la cariprazine ne se distingue pas du placebo, mais causerait plus d'abandons que la fluphénazine, l'olanzapine, la pimozide et la rispéridone. Cependant, les intervalles de confiance sont très larges et la précaution est de mise dans l'interprétation de ces données. La cariprazine n'est pas incluse dans l'analyse de la sédation et du QTc.

Somme toute, l'INESSS adhère à la conclusion que la cariprazine réduit les rechutes comparativement au placebo et permet d'induire une rémission. Le profil d'innocuité à long terme de la cariprazine demeure favorable et s'apparente à celui des autres antipsychotiques atypiques ayant un plus faible risque métabolique.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de la cariprazine, l'INESSS a reçu 2 communications d'associations de patients.

La Société québécoise de la schizophrénie et des psychoses apparentées rapporte que la schizophrénie affecte de façon importante le fonctionnement des personnes qui en sont atteintes. Les troubles cognitifs associés à cette maladie ont des répercussions importantes sur les activités de la vie quotidienne. Aussi, les schizophrènes et leur famille sont souvent stigmatisés et victimes de préjugés. Cette association demande à avoir accès à des traitements afin de prendre en charge des personnes présentant une diversité de symptômes. Selon eux, la cariprazine pourrait contribuer à aider les patients avec des symptômes négatifs ou qui ne répondent pas aux traitements actuellement disponibles. Une meilleure maîtrise des symptômes pourrait favoriser le retour au travail de certaines personnes, ce qui leur permettrait de contribuer activement à la société.

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

Le Réseau Avant de Craquer, regroupement de 43 associations québécoises, offre du soutien aux proches des personnes atteintes d'un trouble de santé mentale. Cette association mentionne qu'« un traitement adéquat permet de favoriser le bien-être de la personne, ainsi que son implication dans la société et sur le marché du travail. Il permet par conséquent de réduire les impacts humains, sociaux et économiques de la maladie mentale, notamment la schizophrénie ». Pour eux, les thérapies novatrices doivent être accessibles et permettent le traitement des symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, tout en tenant compte des effets indésirables des traitements.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 5 communications de cliniciens, notamment des psychiatres, des pharmaciens, une infirmière praticienne spécialisée et un psychologue. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Pour la schizophrénie, les traitements pharmacologiques et psychosociaux fonctionnent plutôt bien pour les symptômes positifs. Cependant, il est difficile d'avoir des gains thérapeutiques importants chez les patients présentant des symptômes négatifs. Les cliniciens soulignent l'incidence des symptômes négatifs sur le niveau de fonctionnement, les relations sociales et la qualité de vie des patients. La présence de symptômes négatifs est souvent un obstacle à la récupération fonctionnelle, entraînant une réduction significative de la qualité de vie. Les patients présentant des symptômes négatifs seraient plus à risque de chronicité, de suicide ou d'abus de substances.

Certains psychiatres soulignent que la distinction entre les symptômes négatifs primaires et secondaires est cruciale puisque les modalités de traitement dépendent de la cause ciblée. Les symptômes négatifs primaires sont considérés comme partie intégrante de la physiopathologie schizophrénique. Les symptômes négatifs secondaires peuvent survenir comme conséquences des symptômes positifs résiduels (notamment le repli sur soi), d'un épisode dépressif comorbide, de la présence des effets indésirables des antipsychotiques (particulièrement les SEP) ou du manque de stimulation. Le traitement des symptômes négatifs primaires est difficile, car il n'existe pratiquement pas d'interventions particulières ou de recommandations de traitement. Les pistes actuelles ne sont associées qu'à un faible niveau de preuve. La plupart des effets positifs des antipsychotiques atypiques sont probablement médiés par la réduction des symptômes négatifs secondaires. De plus, l'accès aux thérapies cognitives et aux autres mesures psychosociales est déficient au Québec. La prise en charge des symptômes négatifs représente un besoin non satisfait pour ces cliniciens.

La cariprazine semble avoir une efficacité similaire à celle des antipsychotiques actuellement disponibles tout en présentant un profil d'innocuité favorable. Celle-ci semble avoir un profil favorable en ce qui a trait à la prise de poids, aux répercussions métaboliques et endocriniennes. Cela est particulièrement important puisque les complications cardiovasculaires contribuent à diminuer de façon significative l'espérance de vie des personnes atteintes de schizophrénie. De plus, un risque accru de cancer du sein a été observé chez les femmes exposées à des antipsychotiques induisant une élévation de la prolactine. La cariprazine semble être une option sécuritaire chez ces femmes.

Selon les cliniciens, la cariprazine ne modifiera pas la séquence de traitement actuellement recommandée dans les guides de pratique clinique, soit un APAP, un 2^{e} APAP, puis la clozapine. Toutefois, les APAP ne sont pas une option de traitement acceptable pour tous les patients, notamment en raison de la tolérance

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).

ou de leur préférence. Les antipsychotiques oraux ont donc leur place dans l'arsenal thérapeutique. Quant à la pharmacocinétique, la longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites permet de maintenir des concentrations plasmatiques thérapeutiques plus longtemps. Cette caractéristique est intéressante pour l'efficacité, mais pourrait représenter un désavantage si des effets indésirables graves sont présents. Comme les APAP ne représentent pas une option acceptable pour tous les patients, la disponibilité d'un médicament sous forme orale à longue durée d'action serait une solution de rechange intéressante pour améliorer l'observance.

La cariprazine constitue une option supplémentaire de traitement ayant un mécanisme d'action différent, un profil d'innocuité favorable et une pharmacocinétique intéressante. Celle-ci pourrait aider à traiter une sous-population des patients atteints de symptômes négatifs prédominants, et ayant par conséquent un pronostic défavorable. Les cliniciens mentionnent que l'inscription sur les listes est essentielle puisque la majorité des patients atteints de schizophrénie sont couverts par le Régime public d'assurance médicaments du Québec.

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 :

- La schizophrénie est une maladie chronique et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif. La présentation et l'intensité des symptômes, tout comme la réponse aux traitements, varient d'une personne à l'autre.
- Un besoin est présent afin d'avoir des traitements efficaces dont la posologie, le mode d'administration et le profil d'effets indésirables favorisent l'observance.
- Les études RGH-MD-04, 05 et 16 sont de bonne qualité méthodologique. Dans ces études à court terme, la cariprazine, à une dose quotidienne de 1,5 à 6 mg, est plus efficace que le placebo pour diminuer les symptômes psychotiques selon le PANSS et le CGI-S. Ces différences sont aussi jugées cliniquement significatives par les cliniciens consultés puisqu'elles excèdent le seuil établi dans la documentation scientifique.
- Bien que des limites soient associées au devis de l'étude RGH-MD-06, la cariprazine semble prévenir les rechutes comparativement au placebo.
- Pour l'évaluation des symptômes négatifs, l'étude RGH-188-05 respecte les recommandations des agences réglementaires. La majorité des facteurs confondants ont été pris en considération. Selon les résultats obtenus au PANSS-FSNS et au PSP, la cariprazine est plus efficace que la rispéridone pour réduire les symptômes négatifs, mais ces différences ne sont pas jugées cliniquement significatives selon les cliniciens consultés. De plus, l'étude ne permet pas de déterminer si la cariprazine diffère de la rispéridone parce qu'elle traite les symptômes négatifs primaires ou parce qu'elle induit moins de symptômes négatifs secondaires.
- L'akathisie est l'effet indésirable prépondérant et semble être présente surtout en début de traitement. L'akathisie peut être prise en charge en ajustant la dose ou en ajoutant des traitements de support. Il y a une augmentation cliniquement significative du poids (≥ 7 %) chez environ 25 % des patients et le gain de poids est d'environ 2 kg. La cariprazine est peu sédative. Son effet neutre sur la PRL laisse présager une réduction des troubles de nature sexuelle et des risques de cancer du sein associés. L'absence d'effets significatifs sur les paramètres cardiaques est intéressante dans cette population à haut risque de complications cardiovasculaires.

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 données de qualité de vie sont fragmentaires. Le fonctionnement des patients et leur contribution à la société sont des éléments centraux de la prise en charge. L'absence de données pour ces aspects de la maladie est une limite importante.
- Les comparaisons indirectes, à court et à long terme, montrent que la cariprazine est plus efficace que le placebo et d'efficacité similaire aux antipsychotiques atypiques ayant un plus faible risque métabolique. Les antipsychotiques se distinguent surtout en ce qui a trait à leur profil d'innocuité. Bien que l'akathisie soit plus fréquente avec la cariprazine, son profil d'innocuité permet de limiter les effets métaboliques à long terme, notamment la prise de poids.
- Les patients et leurs proches témoignent des répercussions importantes de la schizophrénie sur le fonctionnement. Pour eux, il est essentiel d'avoir accès à des traitements permettant de traiter tous les types de symptômes associés à la schizophrénie, y compris les symptômes négatifs. Ces traitements doivent aussi avoir des effets indésirables acceptables.
- Les cliniciens reconnaissent l'incidence des symptômes négatifs sur le niveau de fonctionnement et la qualité de vie des patients. Pour eux, la distinction entre les symptômes négatifs primaires et secondaires est cruciale puisque le traitement dépendra de la cause ciblée. La prise en charge des symptômes négatifs représente un besoin non satisfait, mais la cariprazine ne semble pas répondre à ce besoin. Les cliniciens soulignent le profil d'innocuité favorable de la cariprazine. De plus, son long temps de demi-vie pourrait être un avantage chez certains patients peu observants.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de la cariprazine est reconnue pour le traitement de la schizophrénie.

Motifs de la position majoritaire

- Les membres sont d'avis que la cariprazine permet à court terme d'induire une rémission des symptômes psychotiques plus efficacement que le placebo, alors qu'à long terme, elle permet de maintenir la rémission.
- Pour les symptômes négatifs prédominants, les données présentées ne permettent pas de conclure à une efficacité incrémentale de la cariprazine sur cet aspect, et ce, malgré un besoin présent.
- Les comparaisons indirectes à court et à long terme permettent de démontrer que la cariprazine est plus efficace que le placebo et d'efficacité similaire aux antipsychotiques atypiques ayant un plus faible risque métabolique. Les antipsychotiques se distinguent surtout en ce qui a trait à leur profil d'innocuité.
- Le profil d'innocuité de la cariprazine est favorable et s'apparente à celui des autres antipsychotiques atypiques ayant un plus faible risque métabolique. L'akathisie, principal effet indésirable, est prise en charge. De plus, les membres soulignent que la cariprazine comporte un effet neutre sur la prolactine, ce qui constitue un avantage pour réduire les conséquences de nature sexuelle et endocriniennes.
- L'absence de données relatives à la qualité de vie est grandement déplorée puisque le rétablissement fonctionnel des patients fait partie intégrante du plan de traitement.
- La cariprazine représente une option supplémentaire de traitement, qui pourrait répondre au besoin de certains patients atteints de schizophrénie pour lesquels la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée avec les options actuellement disponibles.

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).

Motifs de la position minoritaire

- Certains membres considèrent qu'un nouvel antipsychotique oral n'ayant pas une efficacité incrémentale n'est pas nécessaire dans l'arsenal thérapeutique, notamment parce que les guides de pratique clinique recommandent l'usage d'antipsychotiques à action prolongée, puis le passage à la clozapine après l'échec à 2 traitements.
- Les taux d'abandon importants dans les études sont déplorés et compliquent l'interprétation des résultats.
- Des enjeux éthiques ont été soulevés en lien avec la réalisation de plusieurs études où un placebo est administré à des patients atteints de schizophrénie.
- Ces membres jugent que le besoin de santé est comblé par les antipsychotiques déjà inscrits sur les listes. De plus, la cariprazine ne permet pas de combler le besoin décelé pour le traitement des symptômes négatifs.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti de la cariprazine et de ses comparateurs ainsi que leurs coûts d'acquisition pour le traitement de la schizophrénie se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition de Vraylar[MC] et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement mensuel[c]
Cariprazine, Caps. Vraylar[MC]	1,5 à 6 mg par jour	4,90 $/Caps. 1,5 mg 4,90 $/Caps. 3 mg 4,90 $/Caps. 4,5 mg 4,90 $/Caps. 6 mg	147 $
COMPARATEURS			
Aripiprazole, Co. Abilify[MC] et versions génériques	10 à 30 mg par jour	1,08 $/Co. 10 mg 1,27 $/Co. 15 mg 1,00 $/Co. 20 mg 1,00 $/Co. 30 mg	30 à 38 $
Olanzapine, Co. et Co. Diss. Orale Zyprexa[MC], Zyprexa Zydis[MC] et versions génériques	10 à 30 mg par jour	0,71 $/Co. 10 mg 1,06 $/Co. 15 mg 1,41 $/Co. 20 mg	21 à 64 $
Lurasidone, Co. Latuda[MC] et versions génériques	40 à 160 mg par jour	1,23 $/Co. 20 mg 1,23 $/Co. 40 mg 1,23 $/Co. 60 mg 1,23 $/Co. 80 mg 2,45 $/Co. 120 mg	37 à 110 $
Quétiapine, Co. Seroquel[MC] et versions génériques Quétiapine XR, Co. LA Seroquel XR[MC] et versions génériques	300 à 900 mg par jour	0,97 $/Co. 150 mg 0,26 $/Co. 200 mg 0,39 $/Co. 300 mg 0,49 $/Co. LA 150 mg 0,67 $/Co. LA 200 mg 0,98 $/Co. LA 300 mg 1,33 $/Co. LA 400 mg	Co. : 12 à 35 $ Co. LA : 29 à 88 $
Rispéridone, Co. Risperdal[MC] et versions génériques	2 à 8 mg par jour	0,24 $/Co. 1 mg 0,48 $/Co. 2 mg 0,72 $/Co. 3 mg 0,96 $/Co. 4 mg	14 à 57 $
Ziprasidone, Caps. Zeldox[MC] et versions génériques	20 à 80 mg 2 fois par jour	1,36 $/Caps. 20 mg 1,56 $/Caps. 40 mg 1,56 $/Caps. 60 mg 1,56 $/Caps. 80 mg	82 à 94 $

Caps. : Capsule; Co. : Comprimé; Diss. : Dissolution; LA : Longue action.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.

b Seulement les principales teneurs nécessaires aux doses thérapeutiques sont présentées. Les prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant ou selon la *Liste de médicaments* de la RAMQ (août 2022).

c Il exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. De plus, il est calculé sous l'hypothèse d'une utilisation parfaite des médicaments.

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).

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Du point de vue pharmacoéconomique, les 2 analyses soumises par le fabricant ont, entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de la cariprazine comparativement aux antipsychotiques atypiques oraux pour le traitement de la schizophrénie :

- La première porte sur le traitement aigu et de maintien de la schizophrénie chez l'adulte. Cette analyse se base sur un modèle de Markov qui permet de passer d'un antipsychotique atypique à un autre, puis à la clozapine après 2 échecs. Les données sur les bénéfices sont tirées principalement d'une méta-analyse en réseau non publiée soumise par le fabricant.
- La deuxième examine plus précisément l'efficience de la cariprazine comparativement à la rispéridone chez les patients qui présentent des symptômes négatifs prédominants. Cette analyse se base sur un modèle de Markov structuré selon les états de santé, tels que le rapportent Mohr et ses collaborateurs (2004) et l'efficacité repose sur l'étude RGH-188-05 (Németh).

Selon l'INESSS, les données cliniques sur lesquelles se basent ces analyses, une méta-analyse en réseau non publiée ainsi que l'étude RGH-188-05, ne démontrent pas de bénéfices incrémentaux cliniquement significatifs en faveur de la cariprazine comparativement aux principaux comparateurs utilisés en pratique clinique. Les mêmes conclusions s'appliquent aux données comparatives appréciées par l'INESSS, soit les méta-analyses en réseau publiées de Huhn (2019) et Schneider-Thoma (2022). Ainsi, l'INESSS a écarté les analyses coût-utilité soumises pour plutôt procéder à une analyse de minimisation des coûts pour l'ensemble des schizophrènes qui peuvent bénéficier d'un traitement antipsychotique atypique. De plus, cette analyse :

- ne retient que les principaux comparateurs que la cariprazine pourrait vraisemblablement remplacer ou déplacer, c'est-à-dire ceux qui ont un profil d'innocuité ayant un risque métabolique plus faible, soit l'aripiprazole, la lurasidone et la ziprasidone. Une équivalence du profil d'efficacité et d'innocuité est supposée entre la cariprazine et ces antipsychotiques atypiques oraux sur la base des méta-analyses en réseau appréciées (Huhn 2019, Schneider-Thoma 2022);
- intègre le coût quotidien d'acquisition des médicaments, celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. L'INESSS suppose qu'il n'y a pas d'autres éléments différentiels;
- utilise les statistiques de facturation de la RAMQ du 1er avril 2021 au 31 mars 2022 pour les patients qui ont reçu un diagnostic de schizophrénie. Ces données ont permis de calculer le coût moyen unitaire selon la fréquence des teneurs prescrites de chaque comparateur ainsi que les parts de marchés respectives. De plus, le nombre moyen de comprimés ou de capsules consommés par jour a été calculé pour l'aripiprazole (1,06), pour la lurasidone (1,19) et pour la ziprasidone (1,68). En ce qui concerne la cariprazine, une quantité quotidienne de 1,00 est présumée.

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 la cariprazine aux antipsychotiques atypiques ayant un risque métabolique plus faible pour le traitement de la schizophrénie (INESSS)

Médicament	Coût de traitement quotidien[a]	Parts de marché des médicaments[b]
Cariprazine	5,53 $	s. o.
SCÉNARIO DE BASE		
Coût moyen pondéré	1,83 $	
Aripiprazole	1,56 $	65 %
Lurasidone	2,06 $	25 %
Ziprasidone	3,03 $	10 %
SCÉNARIO INFÉRIEUR[c]		
Coût moyen pondéré	1,97 $	
Aripiprazole	1,66 $	65 %
Lurasidone	2,06 $	25 %
Ziprasidone	3,75 $	10 %
SCÉNARIO SUPÉRIEUR[d]		
Coût moyen pondéré	1,76 $	
Aripiprazole	1,48 $	65 %
Lurasidone	1,78 $	25 %
Ziprasidone	3,55 $	10 %

s. o. : Sans objet.

a Les estimations incluent les coûts d'acquisition en médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er avril 2021 au 31 mars 2022, selon le nombre d'ordonnances standardisées pour 14 jours.

c Scénario selon lequel le coût de traitement quotidien est ajusté afin de couvrir l'ensemble des possibilités de posologies quotidiennes (basées sur les données réelles), en considérant les plus faibles teneurs de médicaments prises en concomitance.

d Scénario selon lequel le coût de traitement quotidien est ajusté avec un nombre moyen quotidien d'unités théorique, soit 1,00 pour l'aripiprazole et la lurasidone ainsi que 2,00 pour la ziprasidone.

Il en ressort que le traitement d'un patient avec la cariprazine plutôt qu'avec l'aripiprazole, la lurasidone ou encore la ziprasidone s'accompagne de bénéfices de santé similaires, mais constitue une option qui comporte un coût 3 fois plus important.

Il faut toutefois noter comme limites que l'analyse ne considère pas la prise concomitante de 2 antipsychotiques et suppose que les doses utilisées sont celles recommandées par les monographies officielles. Ces limites pourraient avoir comme effet de sous-estimer le coût moyen pondéré calculé.

Pour obtenir un coût équivalent au coût moyen pondéré, un prix de vente garanti inférieur pour la cariprazine d'environ 70,9 % doit être obtenu, selon le scénario de base. À noter que les comparateurs ont fait l'objet d'ententes d'inscription (RAMQ 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).

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

Les maladies psychotiques et affectives sont marquées par des épisodes d'exacerbation des symptômes, suivis de périodes de rémission plus ou moins longues selon la sévérité de la maladie. Les rechutes ont des répercussions négatives sur la qualité de vie des patients et leur fonctionnement psychosocial. Elles sont associées à un pronostic défavorable à long terme, à une détérioration clinique et cognitive graduelle ainsi qu'à un fardeau plus élevé pour les familles et la société (Heres 2014). Ces maladies sont aussi associées à une perte de productivité significative ainsi qu'à une consommation importante de soins de santé.

L'observance est un enjeu majeur chez les personnes souffrant de maladies psychotiques. Dans l'étude CATIE, 74 % des patients ont cessé leur médication après 18 mois (Lieberman 2005). La variation du taux d'observance dans la documentation scientifique s'explique par des différences quant aux populations sélectionnées, aux définitions, aux méthodes de mesure variables et aux durées du suivi. L'amélioration de l'observance permet, entre autres, de réduire le taux de rechutes et d'hospitalisations. La longue de demi-vie de la cariprazine lui confère un avantage théorique comparativement aux autres antipsychotiques atypiques oraux.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription de la cariprazine pour le traitement de la schizophrénie. Elle repose notamment sur des données de facturation de la base de données Pharmastat d'IQVIA[MC], d'écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues par le fabricant et l'INESSS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel d'ordonnances standardisées à 14 jours (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	621 345, 608 047 et 594 236
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marchés actuelles		
Aripiprazole	[redacted] %	15 %
Lurasidone	[redacted] %	7 %
Olanzapine	[redacted] %	30 %
Quétiapine	[redacted] %	26 %
Rispéridone	[redacted] %	20 %
Ziprasidone	[redacted] %	2 %
Autres[a]	[redacted] %	s. o.
Parts de marché de la cariprazine (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	1,1, 2,5, 3,5 % (±25 %)
Principale provenance de ces parts de marché		
Aripiprazole	[redacted] %	44 %
Lurasidone	[redacted] %	50 %
Olanzapine	[redacted] %	0 %
Quétiapine	[redacted] %	0 %
Rispéridone	[redacted] %	0 %
Ziprasidone	[redacted] %	6 %
Autres[a]	[redacted] %	s. o.
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût moyen par ordonnance standardisée à 14 jours		
Cariprazine	[redacted] $	77 $
Aripiprazole	[redacted] $	22 $
Lurasidone	[redacted] $	29 $
Olanzapine	[redacted] $	s.o.
Quétiapine	[redacted] $	s.o.
Rispéridone	[redacted] $	s.o.
Ziprasidone	[redacted] $	42 $

s. o. : Sans objet.

a Comprend les antipsychotiques oraux suivants : asénapine, brexpiprazole et palipéridone.

Selon le fabricant, un volume de [redacted] d'ordonnances standardisées à 14 jours engendrerait une incidence budgétaire sur 3 ans de [redacted] $ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, l'analyse d'impact budgétaire est estimée acceptable. Toutefois, la structure du modèle soumis est rigide et ne permet pas d'estimer adéquatement l'impact budgétaire anticipé pour la population ciblée par l'indication. L'Institut ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées, notamment aux principaux comparateurs utilisés ainsi qu'à la provenance des parts de marché de la cariprazine. Par ailleurs, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès et réaliser son propre modèle d'analyse à partir de celles-ci. Les différences entre les deux approches ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées 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).

- Nombre annuel d'ordonnances : Dans l'analyse de l'INESSS, le nombre annuel d'ordonnances est basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ entre 2014 et 2022 des antipsychotiques atypiques oraux remboursés chez les patients qui ont un diagnostic de schizophrénie. Les faibles teneurs des comparateurs ont également été exclues de ces statistiques. Cette modification pourrait mener à une sous-estimation de l'impact budgétaire, car elle exclut les patients en titration de dose ou ceux qui nécessitent plusieurs unités par jour pour compléter leur dose. Toutefois, cette approche permet une meilleure approximation en évitant de comptabiliser les antipsychotiques prescrits pour d'autres indications que la schizophrénie. L'utilisation de ces données a fait diminuer à la baisse les volumes d'ordonnances comparativement à l'analyse du fabricant.
- Parts de marché de la cariprazine : Celles du fabricant ont été jugées surestimées par l'INESSS. Il anticipe plutôt que la cariprazine pourrait représenter d'au plus 3,5 % du marché d'ici 3 ans. Cette hypothèse repose sur les parts de marché de la lurasidone documentées suivant son introduction, appuyée par l'avis des experts cliniciens consultés.
- Provenance des parts de marché : Le fabricant a inclus des comparateurs dont la valeur thérapeutique n'a pas été reconnue par l'INESSS, notamment l'asénapine, le brexpiprazole et la palipéridone. De plus, la principale provenance des parts de la cariprazine a été jugée inadéquate par l'INESSS. La cariprazine a plutôt été jugée comme une solution de remplacement aux antipsychotiques oraux ayant un risque métabolique plus faible. L'INESSS anticipe que les parts de marché de la cariprazine proviendrait de la lurasidone dans un premier temps (50 %), de l'aripiprazole dans un deuxième temps et accessoirement, de la ziprasidone.

Impacts budgétaires de l'inscription de Vraylar[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de la schizophrénie (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	464 034 $	1 028 545 $	1 435 403 $	2 927 982 $
Nombre d'ordonnances standardisées à 14 jours	6 764	14 993	20 924	42 681
IMPACT NET[c]				
RAMQ[a]	343 069 $	761 431 $	1 063 973 $	2 168 473 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[d]		1 626 356 $
		Scénario supérieur[e]		2 710 591 $

a À des fins de simplification, il est présumé que ces coûts sont entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en prennent une partie en charge par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.
b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marchés 25 % plus faibles sur 3 ans (0,8, 1,8 et 2,5 %).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marchés 25 % plus élevées sur 3 ans (1,4, 3,0 et 4,2 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 2,2 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de la cariprazine pour le traitement de la schizophrénie. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 42 681 ordonnances standardisées à 14 jours seraient remboursées pendant la même période.

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

PRINCIPAUX 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

- La schizophrénie est une maladie chronique et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif. La présentation, l'intensité des symptômes et la réponse aux traitements varient d'une personne à l'autre.
- Un besoin est présent afin d'avoir des traitements efficaces dont la posologie, le mode d'administration et le profil d'effets indésirables favorisent l'observance.
- Dans les études à court terme, la cariprazine est plus efficace que le placebo pour diminuer les symptômes, selon le PANSS et le CGI-S. Ces différences sont cliniquement significatives selon les seuils établis dans la littérature scientifique.
- La cariprazine est plus efficace que la rispéridone pour réduire les symptômes négatifs, selon le PANSS-FSNS et le PSP. Ces différences ne sont pas jugées cliniquement significatives par les cliniciens. Dans cette étude, il est impossible de savoir si la cariprazine diffère de la rispéridone parce qu'elle traite les symptômes négatifs primaires ou parce qu'elle induit moins de symptômes négatifs secondaires. Pour les cliniciens, la distinction entre les symptômes négatifs primaires et secondaires est cruciale puisque le traitement dépendra de la cause ciblée. La prise en charge des symptômes négatifs représente un besoin non satisfait, mais la cariprazine ne semble pas y répondre.
- Les comparaisons indirectes montrent que la cariprazine est plus efficace que le placebo et son efficacité, similaire aux antipsychotiques atypiques ayant un risque métabolique plus faible. Les antipsychotiques se distinguent surtout en ce qui a trait à leur profil d'innocuité.
- L'akathisie est l'effet indésirable prépondérant de la cariprazine et peut être gérée. La cariprazine est un choix intéressant pour limiter les effets métaboliques, notamment la prise de poids. Son effet neutre sur la PRL laisse présager une réduction des troubles sexuels et des risques de cancer du sein associés. L'absence d'effets significatifs sur les paramètres cardiaques est intéressante dans cette population à haut risque de complications cardiovasculaires. Globalement, les effets indésirables de la cariprazine ne semblent pas différer de ceux des autres antipsychotiques atypiques ayant un risque métabolique plus faible.
- Le fonctionnement et la contribution à la société sont des éléments centraux de la prise en charge des patients. L'absence de données pour ces aspects de la maladie est grandement déplorée.

Effets sur la santé de la population

- Un traitement engendrant une meilleure observance pourrait diminuer l'utilisation des ressources en santé, notamment en limitant le nombre de rechutes et d'hospitalisations associées. Cependant, il n'existe pas à ce jour de données publiées et fiables prouvant que le profil d'innocuité de la cariprazine se traduit par une meilleure observance. Il en va de même pour les bénéfices qui pourraient être associés à son long temps de demi-vie.

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

- Le coût d'acquisition du traitement de la cariprazine est plus élevé que celui de tous les autres antipsychotiques atypiques oraux inscrits sur les listes.

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 évaluer l'efficience de la cariprazine, une analyse de minimisation des coûts a été effectuée par l'INESSS. Sous l'hypothèse d'un profil d'efficacité et d'innocuité similaire, la cariprazine est une option comportant un coût environ 3 fois plus élevé que celui du coût moyen pondéré de ses principaux comparateurs, les antipsychotiques atypiques oraux ayant un risque métabolique plus faible.
- Une baisse du prix de vente garanti d'environ 71 % doit être présumée afin d'éviter les coûts additionnels relativement aux comparateurs pertinents.

Fardeau budgétaire

- Des coûts additionnels de 2,2 M$ sont attendus sur le budget de la RAMQ aux cours des 3 prochaines années.

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 Vraylar[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la schizophrénie.

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

Motifs de la position unanime

- La cariprazine permet d'induire une rémission des symptômes psychotiques et de la maintenir.
- La cariprazine est plus efficace que le placebo et d'efficacité similaire à la majorité des antipsychotiques atypiques. Son profil d'innocuité s'apparente à ceux des autres antipsychotiques atypiques ayant un risque métabolique plus faible.
- En l'absence de données relatives à la qualité de vie, l'incidence de la cariprazine sur le rétablissement fonctionnel des patients ne peut être établie. Les membres adhèrent à cette conclusion.
- Les membres jugent que le besoin ciblé pour le traitement des symptômes négatifs n'est pas comblé par la cariprazine.
- La cariprazine est donc une alternative de traitement qui répond à un besoin de santé chez les patients dont la maladie n'est pas adéquatement contrôlée avec les options actuellement disponibles.
- L'INESSS évalue actuellement la cariprazine pour le traitement du trouble bipolaire. En attendant l'issue de cette évaluation, les membres considèrent raisonnable d'encadrer l'utilisation de la cariprazine par une indication de paiement, plutôt que de l'inscrire à la section régulière des listes.
- Selon les membres, comparativement aux antipsychotiques atypiques oraux ayant un risque métabolique plus faible, soit l'aripiprazole, la lurasidone et la ziprasidone, le coût de la cariprazine est jugé trop élevé, ce qui en fait une option non efficiente.
- Son usage engendrerait des coûts sur le budget de la RAMQ, ce qui n'est pas acceptable pour une option de traitement d'efficacité similaire à la majorité des antipsychotiques atypiques et présentant un profil d'innocuité qui s'apparente à ceux des autres antipsychotiques

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).

atypiques ayant un risque métabolique plus faible. Son remboursement devrait se faire à coût nul.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Vraylar[MC] pour le traitement de la schizophrénie 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.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Czobor P, Sebe B, Acsai K, et coll.** What is the minimum clinically important change in negative symptoms of schizophrenia? PANSS based post-hoc analyses of a phase III clinical trial. Front Psychiatry 2022;13:816339.
- **Cutler AJ, Durgam S, Wang Y, et coll.** Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study. CNS Spectr 2018;23(1):39-50.
- **Durgam S, Cutler AJ, Lu K, et coll.** Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. J Clin Psychiatry 2015;76(12):e1574-82.
- **Durgam S, Earley W, Li R, et coll.** Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Schizophr Res 2016;176(2-3):264-71.
- **Durgam S, Greenberg WM, Li D, et coll.** Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study. Psychopharmacology 2017;234(2):199-209.
- **Durgam S, Starace A, Li D, et coll.** An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. Schizophr Res 2014;152(2-3):450-7.
- **Edgar CJ, Blaettler T, Bugarski-Kirola D, et coll.** Reliability, validity and ability to detect change of the PANSS negative symptom factor score in outpatients with schizophrenia on select antipsychotics and with prominent negative or disorganized thought symptoms. Psychiatry Res 2014;218(1-2):219-24.
- **European Medicines Agency (EMA).** Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparation in the treatment of schizophrenia. 20 September 2012; EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf
- **Heres S, Lambert M, Vauth R.** Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. Eur Psychiatry 2014;29 Suppl 2:1409-13.
- **Hermes ED, Sokoloff D, Stroup TS, et coll.** Minimum clinically important difference in the Positive and Negative Syndrome Scale with data from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE). J Clin Psychiatry 2012;73(4):526-32.
- **Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et coll.** Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2019;394(10202):939-51.
- **Kane JM, Zukin S, Wang Y, et coll.** Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, phase III clinical trial. J Clin Psychopharmacol 2015;35(4):367-73.
- **Laughren T, Levin R.** Food and Drug Administration commentary on methodological issues in negative symptom trials. Schizophr Bull 2011;37(2):255-6.
- **Lee SC, Tang SF, Lu WS, et coll.** Minimal detectable change of the Personal and Social Performance scale in individuals with schizophrenia. Psychiatry Res 2016;246:725-9.
- **Leucht S, Barabássy Á, Laszlovszky I, et coll.** Linking PANSS negative symptom scores with the Clinical Global Impressions Scale: understanding negative symptom scores in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2019;44(9):1589-96.
- **Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP,** et coll. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005;353(12):1209-23.

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).

- **Marder SR, Daniel DG, Alphs L, et coll.** Methodological issues in negative symptom trials. Schizophr Bull 2011;37(2):250-4.
- **Mohr PE, Cheng CM, Claxton K, et coll.** The heterogeneity of schizophrenia in disease states. Schizophrenia Research 2004;71(1):83-95.
- **Munday J, Greene M, Chang E, et coll.** Early initiation of long-acting injectable antipsychotic treatment is associated with lower hospitalization rates and healthcare costs in patients with schizophrenia: real-world evidence from US claims data. Curr Med Res Opin 2019;35(7):1231-9.
- **Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD.** Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. Psychiatry Res 2008;161(2):213-24.
- **Nemeth G, Laszlovszky I, Czobor P, et coll.** Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2017;389(10074):1103-13.
- **Rabinowitz J, Mehnert A, Eerdekens M.** To what extent do the PANSS and CGI-S overlap? J Clin Psychopharmacol 2006;26(3):303-7.
- **Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).** Rapport annuel de gestion 2020-2021. Gouvernement du Québec 2021 :139p. Disponible : https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/rapport-annuel-2020-2021.pdf
- **Remington G, Addington D, Honer W, et coll.** Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. Can J Psychiatry 2017;62(9):604-16.
- **Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, et coll.** Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2022;399(10327):824-36.
- **Système canadien de surveillance des maladies chroniques (SCSMC).** Août 2019. Schizophrénie. [En ligne. Page consultée le 5 juillet 2022]. Disponible à : https://sante-infobase.canada.ca/labo-de-donnees/blogue-schizophrenie.html

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
Allergan	Vraylar	cariprazine	Caps.	1,5 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Allergan	Vraylar	cariprazine	Caps.	3 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Allergan	Vraylar	cariprazine	Caps.	4,5 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Allergan	Vraylar	cariprazine	Caps.	6 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Duchesnay	Osphena	ospémifène	Co.	60 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Jamp	Jamp Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	20 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Jamp	Jamp Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	40 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Jamp	Jamp Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	60 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Jamp	Jamp Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	80 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Novartis	Jakavi	ruxolitinib (phosphate de)	Co.	5 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue
Novartis	Jakavi	ruxolitinib (phosphate de)	Co.	10 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue
Phmscience	pms-Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	20 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Phmscience	pms-Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	40 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Phmscience	pms-Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	60 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Phmscience	pms-Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	80 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Phmscience	pms-Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	120 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Roche	Vabysmo	faricimab	Sol. Inj.	120 mg/ml (0,24 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Sandoz	Sandoz Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	20 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Sandoz	Sandoz Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	40 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Sandoz	Sandoz Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	60 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Sandoz	Sandoz Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	80 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Sunovion	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	20 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Sunovion	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	40 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Sunovion	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	60 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Sunovion	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	80 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Sunovion	Latuda	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	120 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Taro	Taro-Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	20 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Taro	Taro-Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	40 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Taro	Taro-Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	60 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
Taro	Taro-Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	80 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Taro	Taro-Lurasidone	lurasidone (chlorhydrate de)	Co.	120 mg	Transfert à la section régulière – Avec conditions	Listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
en lien avec Vabysmo						
Bayer	Eylea	aflibercept	Sol. Inj. (ser)	40 mg/ml (0,177 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Novartis	Lucentis	ranibizumab	Sol. Inj.	10 mg/ml (0,23 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Novartis	Lucentis	ranibizumab	Sol. Inj. (ser)	10 mg/ml (0,165 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception

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