AVIS À LA MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS À LA MINISTRE EN AOÛT 2019

Date de transmission à la ministre de la Santé et des Services sociaux :
12 août 2019

Québec

Avis transmis à la ministre en août 2019

TABLE DES MATIÈRES

ENVARSUS PA[MC] – Prophylaxie du rejet d'organe (greffe rénale ou hépatique) 4

KEVZARA[MC] – Polyarthrite rhumatoïde 17

KEYTRUDA[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules épidermoïde 21

LENVIMA[MC] – Carcinome hépatocellulaire 42

Nexavar[MC] 53

ONPATTRO[MC] – Polyneuropathie associée à l'amylose héréditaire de la transthyrétine (ATTRh) 55

SUBLOCADE[MC] – Trouble lié à l'utilisation d'opioïdes 74

Probuphine[MC] 87

TEGSEDI[MC] – Polyneuropathie associée à l'amylose héréditaire de la transthyrétine (ATTRh) 89

XULTOPHY[MC] – Diabète de type 2 108

YERVOY[MC] – Mélanome avancé ou métastatique 116

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 du médicament, conformément à leurs mandats respectifs.

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis à la ministre le 12 août 2019

Veuillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule à la 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

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

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

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

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

Dr Robert Maguire, médecin retraité du réseau de la santé et des services sociaux

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

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

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

Président

Dr Stéphane P. Ahern, interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-présidente

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

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

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

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

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

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

M. Bernard Keating, éthicien, professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval

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

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

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

M. Daniel Reinharz, professeur, Département de médecine sociale et préventive – Université Laval

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

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

Membre citoyen

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : cardiologie, chirurgie, gastroentérologie, hématologie oncologique, médecine familiale, médecine interne, nephrologie, neurologie, pharmacie, pneumologie et radio-oncologie.

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

ENVARSUS PA[MC] – Prophylaxie du rejet d'organe (greffe rénale ou hépatique)

Avis transmis à la ministre en août 2019

Marque de commerce : Envarsus PA
Dénomination commune : Tacrolimus
Fabricant : Paladin
Forme : Comprimé longue action
Teneurs : 0,75 mg, 1 mg et 4 mg

Inscription - Avec conditions (greffe rénale)
Refus d'inscription (greffe hépatique)

RECOMMANDATION – GREFFE RÉNALE

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 à la ministre d'inscrire Envarsus PA[MC] sur les listes des médicaments pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes qui ont reçu une greffe rénale, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes qui ont reçu une greffe rénale.

RECOMMANDATION – GREFFE HÉPATIQUE

L'INESSS recommande à la ministre de ne pas inscrire Envarsus PA[MC] pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes qui ont reçu une greffe hépatique, car la valeur thérapeutique pour cette indication n'est pas démontrée.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tacrolimus est un immunosuppresseur de la classe des inhibiteurs de la calcineurine. L'inhibition de la calcineurine conduit au blocage de la prolifération des lymphocytes T et de la production de certaines cytokines. Envarsus PA[MC] est une formulation de tacrolimus à longue durée d'action, ce qui permet une administration uniquotididenne. Il est indiqué « pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes recevant une allogreffe de rein ou de foie en combinaison avec d'autres immunosuppresseurs ». D'autres formulations de tacrolimus qui s'administrent par voie orale figurent sur les listes des médicaments, soit Prograf[MC] et sa version générique qui s'administrent deux fois par jour, et Advagraf[MC] qui s'administre une fois par jour. Il s'agit de la première évaluation d'Envarsus PA[MC] par l'INESSS.

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

Pharmacocinétique d'Envarsus PA[MC]

Envarsus PA[MC] utilise la technologie MELTDose[MC], qui a été élaborée pour améliorer la biodisponibilité de molécules peu solubles dans l'eau. Dans le cas d'Envarsus PA[MC], cette technologie prolonge le temps d'atteinte de la concentration maximale (T_{max}) et diminue la concentration maximale observée (C_{max}). Selon la monographie du produit, la dose équivalente journalière d'Envarsus PA[MC] est inférieure d'environ 30 % à celle de Prograf[MC].

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études LCP-Tacro 3001 (Bunnapradist 2013), LCP-Tacro 3002 (Budde 2014 et Rostaing 2016) ainsi que la publication de Kamar (2019) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique dans les cas de greffe rénale. Les études d'Alloway (2014) et de DuBay (2019) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique dans les cas de greffe hépatique.

Greffe rénale

L'étude LCP-Tacro 3001 est un essai de non-infériorité de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité d'Envarsus PA[MC] à celles de Prograf[MC] pour la prévention du rejet chez les patients stables qui ont eu une greffe rénale. Cette étude a porté sur 326 adultes greffés dans les 3 mois à 5 ans avant le début de la période d'observation. Tous les patients recevaient une dose stable de Prograf[MC] depuis au moins 30 jours. Ils étaient répartis pour recevoir soit Prograf[MC] à la dose reçue avant la répartition aléatoire ou une dose équivalente ajustée d'Envarsus PA[MC] une fois par jour. Les concentrations résiduelles cibles de tacrolimus étaient de 4 à 15 ng/ml. Le traitement se poursuivait pendant un an.

Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité est un paramètre composé nommé « échec du traitement ». Il inclut la mortalité, le rejet du greffon, le rejet du greffon selon un grade de Banff supérieur ou égal à 1A à la biopsie (BPAR) et la perte au suivi. Il a été évalué après 12 mois chez la population analysée en intention de traiter modifiée. Le critère prédéfini de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence entre les deux traitements est inférieure à 9 %. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux paramètres d'efficacité de l'étude LCP-Tacro 3001 (Bunnapradist 2013)

Paramètre d'efficacité[a]	Envarsus PA[MC] n = 162	Prograf[MC] n = 162	Différence (IC95 %)
Taux d'échec du traitement[b]	2,5 %	2,5 %	0 % (- 4,2 % à 4,2 %)[c]
Décès	1,2 %	0,6 %	s. o.
Rejet du greffon	0 %	0 %	s. o.
Perte au suivi	0 %	0,6 %	s. o.
BPAR	1,2 %	1,2 %	s. o.

BPAR : Rejet du greffon selon la biopsie (*biopsy-proven acute rejection*); IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; s. o. : Sans objet.

a Résultat exprimé en pourcentage de patients. Ces résultats ont été arrondis dans la publication.

b Paramètre composé comprenant : le décès, le rejet du greffon, la perte au suivi et le BPAR.

c Le seuil de non-infériorité préspécifié au protocole est de 9 % pour la borne supérieure de l'IC95 %.

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

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. L'insu aurait pu être obtenu, mais il demeure difficilement réalisable d'un point de vue pratique en raison des multiples ajustements de doses. Cette limite peut biaiser principalement les résultats relatifs à l'innocuité.
- Les risques de biais de performance et de détection sont considérés comme faibles. Les patients n'étaient pas naïfs au traitement comparateur, ce qui peut favoriser les résultats concernant ce groupe, notamment quant à l'innocuité. Un biais d'attrition est possible, car plus de patients du groupe Envarsus PA^MC^ ont quitté l'étude prématurément (12 % contre 5 %, p = 0,028).
- Le nombre de patients est suffisant (n = 326) et la durée du suivi est adéquate.
- Les caractéristiques des patients sont détaillées suffisamment, ceux-ci sont bien répartis entre les groupes et globalement représentatifs de la population traitée au Québec. Les sujets ont un âge médian de 50 ans et ce sont majoritairement des hommes. La proportion de personnes d'origine afro-américaine est plus élevée que celle traitée au Québec. Cependant, il a été jugé que cela n'altérait en rien les résultats, car ces personnes sont bien réparties entre les deux groupes.
- Le comparateur est jugé pertinent, même si une comparaison d'Envarsus PA^MC^ avec Advagraf^MC^ aurait été intéressante puisque c'est le comparateur le plus utilisé actuellement en greffe rénale au Québec pour les patients considérés comme stables.
- Le paramètre d'évaluation principal de même que le seuil de non-infériorité préétabli sont jugés adéquats.
- Un seul patient a été perdu de vue. Aucune déviation majeure par rapport au protocole n'a été observée. Ces éléments favorisent la validité des résultats.
- Les analyses d'efficacité ont été effectuées selon la population en intention de traiter modifiée, laquelle inclut tous les patients qui ont reçu au moins une dose du traitement. Elles ont été réalisées également dans la population per protocole dans une analyse de sensibilité.

Concernant le paramètre principal de l'efficacité, les résultats démontrent que le taux d'échec du traitement est identique dans les deux groupes (2,5 % dans chacun des groupes). La borne de l'IC95 % de la différence observée entre les groupes est inférieure à la marge de non-infériorité préétablie. La non-infériorité d'Envarsus PA^MC^ par rapport à Prograf^MC^ est donc démontrée. Une analyse de sensibilité évaluant ce paramètre dans la population per protocole confirme le résultat. Par ailleurs, les résultats montrent que les concentrations sériques de tacrolimus sont similaires entre les deux groupes et qu'elles sont obtenues avec une dose d'Envarsus PA^MC^ inférieure de 19,6 % par rapport à la dose initiale de Prograf^MC^ reçue avant la conversion.

Au regard de l'innocuité, le pourcentage de patients qui ont rapporté au moins un effet indésirable est similaire entre les deux groupes, soit 83,3 % avec Envarsus PA^MC^ et 82,1 % avec Prograf^MC^. Les effets les plus fréquemment rapportés dans l'un ou l'autre des groupes incluent les diarrhées, les infections urinaires, l'augmentation de la créatinine sérique et la nasopharyngite. Cependant, plus de sujets ont rapporté des effets indésirables sérieux dans le groupe Envarsus PA^MC^ (22,2 % contre 16,0 %) et ont cessé le traitement en raison d'effets indésirables (8 % contre 1,2 %). Toutefois, le devis ouvert de l'étude et l'exposition antérieure des sujets à Prograf^MC^ pourraient expliquer les différences observées.

L'étude LCP-Tacro 3002 est un essai de non-infériorité de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité des deux mêmes traitements que dans l'étude précédente, mais sur 543 patients qui avaient reçu une greffe rénale *de novo*. Le paramètre

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

d'évaluation principal est le même que celui de l'étude précédente, et il était évalué après un suivi de 12 mois. Les concentrations résiduelles cibles de tacrolimus sont de 6 à 11 ng/ml pour les 30 premiers jours, puis de 4 à 11 ng/ml. Le critère prédéfini de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'IC95 % de la différence entre les deux traitements est inférieure à 10 %. L'analyse finale des résultats a été réalisée après une durée totale du traitement de deux ans, et ce, chez la population en intention de traiter modifiée. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux paramètres d'efficacité de l'étude LCP-Tacro 3002 (Budde 2014, Rostaing 2016)

Paramètre d'efficacité[a]	Envarsus PA[MC] (n = 268)	Prograf[MC] (n = 275)	Différence (IC95 %)
Taux d'échec du traitement à 12 mois[b]	18,3 %	19,6 %	- 1,35 % (- 7,94 % à 5,27 %)[c]
Décès	3,0 %	2,9 %	0,08 % (- 3,02 % à 3,21 %)
Rejet du greffon	3,4 %	4,0 %	- 0,64 % (- 4,05 % à 2,75 %)
Perte au suivi	1,5 %	1,8 %	- 0,33 % (- 2,86 % à 2,18 %)
BPAR	13,1 %	13,5 %	- 0,39 % (- 6,14 % à 5,38 %)
Taux d'échec du traitement à 24 mois[b]	23,1 %	27,3 %	- 4,14 % (- 11,38 % à 3,17 %)
Décès	4,1 %	4,7 %	- 0,62 % (- 4,29 % à 3,03 %)
Rejet du greffon	4,1 %	5,5 %	- 1,35 % (- 5,15 % à 2,40 %)
Perte au suivi	1,5 %	2,9 %	- 1,42 % (- 4,29 % à 1,27 %)
BPAR	17,2 %	18,2 %	- 1,02 % (- 7,44 % à 5,43 %)

BPAR : Rejet du greffon selon la biopsie (*biopsy-proven acute rejection*); IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Résultat exprimé en pourcentage de patients. Ces résultats ont été arrondis dans la publication.

b Paramètre composé comprenant : le décès, le rejet du greffon, la perte au suivi et le BPAR.

c Le seuil de non-infériorité préspécifié au protocole est de 10 % pour la borne supérieure de l'IC95 %.

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. Les risques de biais de sélection, de performance, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement.
- Le nombre de patients est suffisant (n = 543) et ceux-ci sont bien répartis entre les groupes.
- Le comparateur est jugé acceptable, même si une comparaison d'Envarsus PA[MC] avec Advagraf[MC] aurait été pertinente. Prograf[MC] demeure le traitement standard au Québec dans les premiers jours suivant la greffe. La dose d'Envarsus PA[MC] administrée était supérieure à celle de son comparateur, ce qui a favorisé l'atteinte de concentrations cibles plus rapidement.
- Le paramètre principal est jugé adéquat pour bien apprécier l'efficacité du traitement.
- Les résultats ont été analysés selon la population en intention de traiter modifiée. Cependant, ils n'ont pas été confirmés par une analyse per protocole, ce qui aurait été souhaitable.
- Le seuil de non-infériorité préétabli est jugé adéquat.

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

- La durée du suivi est considérée comme suffisante.

Les résultats démontrent que la marge de non-infériorité pour le paramètre d'évaluation principal est respectée après 12 mois de traitement. Des analyses de sous-groupes ont été réalisées *post hoc*. L'interprétation de ces derniers résultats est difficile en raison du petit nombre de sujets dans chacun des groupes. Grâce à sa meilleure biodisponibilité en raison de la technologie MELTDose[MC], une dose cumulative d'Envarsus PA[MC] de 14,3 % moindre que celle de son comparateur permet d'obtenir des concentrations sériques similaires entre ces deux formulations de tacrolimus. Le nombre d'ajustements de dose sur une période de 12 mois est semblable dans les deux groupes (médiane de [redacted] pour Envarsus PA[MC] contre [redacted] pour Prograf[MC]), ce qui est rassurant.

Au regard de l'innocuité, le pourcentage de sujets qui ont rapporté au moins un effet indésirable est élevé, mais équivalent dans les groupes Envarsus PA[MC] et Prograf[MC] (98,1 % contre 97,8 % à 24 mois) de même que pour l'arrêt du traitement en raison des effets indésirables ([redacted] % contre [redacted] % à 12 mois). Cela peut s'expliquer par le devis en aveugle. Notons toutefois un pourcentage plus élevé de diabète (20,5 % contre 15,3 %) et de tremblements (22,0 % contre 18,5 %) à 24 mois au désavantage d'Envarsus PA[MC], deux effets indésirables fréquemment observés en clinique.

La publication de Kamar est une étude de phase IV, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Elle a pour but de comparer le profil pharmacocinétique d'Envarsus PA[MC] à celui d'Advagraf[MC] chez les patients qui ont reçu une greffe rénale *de novo*. Lors de cette étude, 75 patients ont été traités pendant 28 jours. Les concentrations résiduelles cibles de tacrolimus étaient de 5 à 15 ng/ml (jours 2 à 15) et de 5 à 10 ng/ml (jours 16 à 28). Le comparateur est pertinent au vu de l'utilisation fréquente de ce médicament en clinique. De plus, les autres agents inclus dans la thérapie immunosuppressive sont représentatifs de la pratique québécoise. Un des paramètres d'évaluation correspond à l'évaluation de paramètres pharmacocinétiques, tels que le ratio entre l'aire sous la courbe (ASC) de 0 à 24 heures et la dose journalière de tacrolimus ou les fluctuations entre le pic et le creux. La durée du suivi est suffisante pour les paramètres pharmacocinétiques évalués, mais elle limite la comparaison de l'efficacité clinique et de l'innocuité. Les principaux résultats obtenus avec Envarsus PA[MC] démontrent que le T_{max} est plus long que celui obtenu avec Advagraf[MC]. Le ratio du pic-creux est plus faible avec Envarsus PA[MC], ce qui est en lien avec le profil pharmacocinétique du médicament. De plus, les résultats semblent démontrer globalement l'absence de différence significative relativement aux effets indésirables.

<u>Greffe hépatique</u>

L'étude d'Alloway est un essai de phase II, multicentrique et à devis ouvert. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Envarsus PA[MC] pour la prévention du rejet chez les patients stables qui ont reçu une greffe hépatique. Cette étude a été réalisée sur 59 patients greffés depuis un minimum de 6 mois avant le début de la période d'observation. Cette étude prospective a été réalisée en trois séquences : une période de 7 jours de traitement avec du Prograf[MC] était suivie de 14 jours de traitement avec Envarsus PA[MC]. Une phase d'extension facultative, jusqu'à un maximum de 50 semaines, a suivi pour évaluer la pharmacocinétique et l'innocuité; 49 sujets y ont été inclus. Chaque patient est donc son propre témoin. Les concentrations résiduelles cibles de tacrolimus étaient de 5 à 15 ng/ml. Cette étude est jugée de faible qualité méthodologique en raison notamment du devis ouvert et de la petite taille de l'échantillon. De plus, l'évaluation de l'efficacité ne repose que sur des paramètres pharmacocinétiques et non cliniques. Les principaux résultats montrent qu'une dose inférieure (ratio de

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

conversion 0,71) d'Envarsus PA[MC] est nécessaire pour obtenir une exposition similaire à celle de Prograf[MC] selon l'ASC. La corrélation entre l'ASC et la C_{min} est démontrée de façon robuste dans les deux groupes; elle permet de confirmer que la conduite clinique de suivre la C_{min} est applicable au nouveau médicament. De plus, la C_{max} est diminuée et le T_{max} est prolongé ($p < 0,001$) entre les jours 7 et les jours 14 et 21 pour Envarsus PA[MC] et Prograf[MC], comme l'ont observé les études sur la greffe rénale. Les sujets ont rapporté plus fréquemment des effets indésirables liés au traitement avec Envarsus PA[MC] qu'avec Prograf[MC] (25,4 % contre 0 %). Cette différence peut être expliquée en partie par le devis ouvert de l'essai, l'exposition antérieure des sujets à Prograf[MC] et la durée d'exposition différente pour les deux traitements comparés.

L'étude de DuBay est une étude comparative de phase II, à devis ouvert. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité d'Envarsus PA[MC] à celles de Prograf[MC] pour la prévention du rejet chez les patients qui ont eu une greffe hépatique *de novo*. Cette étude a été réalisée sur 58 patients qui recevaient Envarsus PA[MC] ou Prograf[MC] à une dose équivalente ajustée. Le traitement s'est poursuivi jusqu'à un an dans une phase de prolongation facultative qui a inclus 35 sujets. Le niveau de preuve de cette étude est jugé faible en raison notamment du devis ouvert, de la petite taille de l'échantillon et de plusieurs facteurs confondants présents tôt après la greffe et qui n'ont pas été contrôlés. De plus, le paramètre principal n'évalue que la pharmacocinétique du médicament. La corrélation entre l'ASC et la C_{min} dans chacun des groupes est robuste ($p < 0,0001$). Les principaux résultats montrent que le T_{max} est prolongé ($p = 0,03$) dans le groupe Envarsus PA[MC]. Néanmoins, la différence observée pour la C_{max} n'est pas statistiquement significative. Les doses nécessaires pour atteindre des concentrations sériques similaires sont très semblables entre les deux groupes, ce qui diffère de ce qui a été observé dans l'étude précédente. Le risque de rejet a été évalué à 12 mois, mais ces résultats ne portent que sur 35 sujets, ce qui en limite l'appréciation. Les patients qui ont reçu Envarsus PA[MC] étaient exempts de BPAR à 360 jours dans une proportion estimée à 79 % contre 87 % pour Prograf[MC] ($p = 0,61$). Les effets indésirables sérieux sont plus fréquents avec Envarsus PA[MC] (58,6 % contre 34,5 %). Les paramètres biochimiques servant au suivi de la fonction hépatique (transaminases et bilirubine totale) sont globalement similaires entre les deux groupes.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de cliniciens exerçant auprès de patients qui avaient reçu une greffe rénale. Ces cliniciens font part de leurs inquiétudes quant à l'arrivée de nouvelles formulations de tacrolimus à libération prolongée et pour lesquelles des différences pharmacocinétiques cliniquement significatives sont possibles. Ils confirment que l'index thérapeutique étroit du tacrolimus nécessite un suivi serré pour maintenir des taux sériques stables. Ils craignent que la gestion des complications potentielles soit plus coûteuse pour le système de santé que les économies escomptées en remboursement de médicaments.

D'autres cliniciens ont été consultés. Ceux-ci expriment le besoin d'avoir de nouvelles formulations de tacrolimus qui seraient mieux tolérées, notamment en causant moins de diabète et de tremblements. Une formulation à administration uniquotidienne est également souhaitable d'après ces cliniciens, car il est plausible qu'elle pourrait favoriser l'observance. Cependant, la démonstration claire d'une observance améliorée serait nécessaire pour mener à un changement de pratique selon l'opinion de certains médecins greffeurs consultés.

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

Les cliniciens mentionnent que les résultats obtenus dans les études portant sur la greffe rénale ne sont pas transférables à la greffe hépatique. Aucune étude n'est actuellement publiée concernant d'autres types de greffes que celles de la présente évaluation. Les cliniciens estiment que l'utilisation de ce médicament demeurera faible tant que des données de bonne qualité ne seront pas publiées relativement à d'autres types de greffes, ce qui fait que le risque actuel d'un usage en dehors de la greffe rénale est faible. Les doses d'Envarsus PA^MC sont différentes de celles de Prograf^MC et d'Advagraf^MC pour obtenir des concentrations sériques similaires, ce qui pourrait complexifier le suivi et être source d'erreurs entre les différentes formulations disponibles. Cela pourrait entraîner des conséquences potentiellement sérieuses en termes de risque de rejet ou de toxicité. Des mesures appropriées pour limiter ce risque devraient toutefois être instaurées dans les milieux de pratique. Envarsus PA^MC devrait figurer sur les listes des médicaments dans un encadré différent de celui d'Advagraf^MC pour que ce dernier soit exclu de la méthode du prix le plus bas, puisqu'ils ne sont pas équivalents. Finalement, la nécessité, pour la continuité des soins, de tenir en stock dans les centres hospitaliers et les pharmacies communautaires une formulation supplémentaire de tacrolimus est une autre contrainte exprimée par les cliniciens.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

Besoin de santé

Les inhibiteurs de la calcineurine constituent la pierre angulaire du traitement de maintien immunosuppresseur suivant une greffe rénale ou hépatique. Un traitement à prise uniquotidienne et qui améliorerait l'innocuité (diminution du risque de diabète secondaire et réduction des tremblements en particulier) peut présenter un intérêt. Cependant, le besoin d'une administration uniquotidienne est déjà comblé par Advagraf^MC qui est inscrit à la section régulière des listes des médicaments et indiqué par Santé Canada dans les deux types de greffe. Ainsi, il n'y a pas de frein administratif à son accès. De plus, Envarsus PA^MC n'a pas démontré une meilleure innocuité que les autres formulations de tracrolimus déjà disponibles. Il représente donc tout au plus une option supplémentaire de traitement.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Greffe rénale

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique d'Envarsus PA^MC est démontrée dans la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes qui ont reçu une greffe rénale.

Motifs de la position unanime

- La non-infériorité d'Envarsus PA^MC en comparaison avec Prograf^MC est démontrée concernant le risque d'échec du traitement selon des critères de jugement solides.
- Ce médicament, après ajustement des doses, permet d'obtenir des concentrations sériques similaires à celles de Prograf^MC et d'Advagraf^MC.
- Le profil d'innocuité d'Envarsus PA^MC est acceptable, bien qu'il ne soit pas meilleur que celui des formulations de tacrolimus déjà utilisées.
- D'autres options de traitement sont actuellement inscrites aux listes des médicaments.

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

Envarsus PA[MC] représente une option supplémentaire.

Greffe hépatique
Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique d'Envarsus PA[MC] n'est pas démontrée dans la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes qui ont reçu une greffe hépatique.

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

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'études de faible niveau de preuve et l'évaluation de l'efficacité ne repose que sur des données pharmacocinétiques. Même si les résultats observés concernant la pharmacocinétique sont similaires à ceux portant sur la greffe rénale, Envarsus PA[MC] n'étant pas un médicament générique, les preuves sont insuffisantes pour démontrer les avantages cliniques.
- Le profil d'innocuité semble défavorable pour Envarsus PA[MC]. Cependant, en raison des limites de l'étude, aucune conclusion n'est possible.
- Les données analysées ne permettent pas de reconnaître qu'Envarsus PA[MC] satisfait un besoin de santé non comblé actuellement par les autres options disponibles.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé d'Envarsus PA[MC] de 0,75 mg, 1 mg ou 4 mg est 2,00 $, 2,50 $ et 10,00 $, respectivement. Puisque les doses quotidiennes sont ajustées en fonction des concentrations sériques de tacrolimus, le coût d'un traitement avec ce médicament est très variable; il se situerait vraisemblablement dans un intervalle de 5 $ à 12,50 $ par jour. Il est généralement moins élevé que celui des différentes formulations de tacrolimus (5,67 $ à 17,50 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse, non publiée, de minimisation des coûts. Elle a pour but de comparer Envarsus PA[MC] à Prograf[MC] (et sa version générique) ainsi qu'à Advagraf[MC] dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes qui ont reçu une greffe rénale. L'analyse :

- se base sur deux modèles pour comparer les trois traitements. Dans le premier, les patients nouvellement traités (*de novo*) reçoivent une des formulations de tacrolimus et poursuivent ce traitement pendant la durée de l'horizon temporel. Dans le second, chez les patients stables, quatre séquences de traitement sont comparées : le traitement initial (Prograf[MC] ou Advagraf[MC]) peut être poursuivi ou peut être modifié, notamment pour recevoir Envarsus PA[MC];
- suppose un ratio de 1:1,08 pour convertir la dose de Prograf[MC] en celle d'Advagraf[MC] ainsi qu'un ratio de conversion de 1:0,8 pour le passage de Prograf[MC] vers Envarsus PA[MC];
- porte sur un horizon temporel de cinq ans;
- est réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux dans laquelle sont inclus les coûts des médicaments, soit ceux de l'acquisition, des services professionnels du pharmacien, de la marge bénéficiaire du grossiste et de la coassurance, ainsi que les coûts liés au changement de traitement (visites médicales, tests de laboratoire).

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

Selon ces différents scénarios, Envarsus PA[MC] serait une option thérapeutique [redacted] coûteuse (de [redacted] $ à [redacted] $) pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes qui ont reçu une greffe rénale.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, puisque rien ne porte à croire que les différentes formulations de tacrolimus peuvent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Toutefois, il a entre autres apporté les changements suivants :

- Ratio de conversion : Dans ses analyses, l'INESSS retient plutôt un ratio de 1:1 pour convertir la dose de Prograf[MC] en celle d'Advagraf[MC] ainsi qu'un ratio de 1:0,7 pour transférer de Prograf[MC] vers Envarsus PA[MC]. Ces ratios sont ceux recommandés par les monographies des produits.
- Populations : Selon la pratique actuelle, les patients commencent leur traitement avec Prograf[MC] puisque l'administration biquotidienne de ce médicament permet un ajustement plus rapide des doses. À la sortie de l'hôpital, alors que les doses ne sont toujours pas stables et que des ajustements sont requis au cours des premières semaines, les patients peuvent poursuivre leur traitement avec Prograf[MC] ou ils peuvent changer pour recevoir plutôt Advagraf[MC] ou Envarsus PA[MC]. Il est supposé que, chez ces patients qui changent de traitement, aucune visite médicale supplémentaire ne serait requise et aucun test de laboratoire additionnel ne serait fait. De plus, selon les experts consultés, les patients dont l'état est actuellement stable avec leur traitement n'en changeront pas avec l'arrivée d'Envarsus PA[MC]. Sur la base de ces éléments, un seul modèle est retenu par l'INESSS.
- Coûts directs : Puisqu'aucun suivi additionnel n'est supposé chez les patients qui changent de traitement vers Advagraf[MC] ou Envarsus PA[MC] comparativement à ceux qui poursuivent avec Prograf[MC], seuls les coûts des médicaments sont considérés dans l'analyse de l'INESSS. De plus, en raison des ajustements de dose qui peuvent être très variables sur les plans inter et intra-individuel, les répartitions réelles des doses ont été déterminées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ portant sur Advagraf[MC]. Les ratios de conversion ont ensuite été appliqués pour déterminer la répartition de Prograf[MC] et Envarsus[MC], et ainsi le coût moyen du traitement.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Envarsus PA[MC] à différentes formulations de tacrolimus pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes qui ont reçu une greffe rénale (INESSS)

Médicament[a]	Coût de traitement moyen pour 30 jours[b]
SCÉNARIO DE BASE (RATIO DE CONVERSION 1:0,7)	
Envarsus PA[MC]	279 $
Prograf[MC] et version générique[c]	298 $
Advagraf[MC]	384 $
ANALYSE DE SENSIBILITÉ (RATIO DE CONVERSION 1:0,8)	
Envarsus PA[MC]	287 $

a La répartition des doses est celle d'Advagraf[MC], selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1er mai 2018 au 30 avril 2019 et selon un ratio de conversion Advagraf[MC] : Envarsus PA[MC] de 1 :1.

b Les coûts considérés incluent ceux de l'acquisition des médicaments, des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste.

c La méthode du prix le plus bas s'applique.

Il ressort de cette analyse que le coût mensuel moyen d'un traitement avec Envarsus PA[MC] (279 $) est inférieur à celui de ses comparateurs (298 $ et 384 $).

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

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

Selon l'avis des experts, l'ajout de cet immunosuppresseur aux listes ne nécessiterait pas plus de dosages sériques lors du passage de Prograf^MC à Envarsus PA^MC qu'au passage à Advagraf^MC. Cependant, puisqu'une dose identique procure une concentration sérique différente, les produits ne sont pas interchangeables et le risque de substituer par inadvertance une marque de tacrolimus à longue durée d'action par l'autre pourrait entraîner des conséquences graves, notamment une toxicité ou le rejet du greffon.

À cet égard, Santé Canada a publié en juillet 2019 un avis de sécurité destiné aux professionnels de la santé. Dans le but de réduire les risques associés à des erreurs médicamenteuses entre les différentes formulations orales de tacrolimus, il est notamment conseillé aux prescripteurs d'indiquer clairement sur les ordonnances le nom commercial et la formulation du tacrolimus à utiliser. Une alerte automatisée pour les systèmes d'ordonnances en pharmacie est par ailleurs suggérée. De plus, les patients sous tacrolimus doivent être avisés de communiquer avec leur professionnel de la santé s'ils remarquent des changements quant à l'apparence, la dose ou le nom commercial de leur médicament.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement d'Envarsus PA^MC chez les patients transplantés rénaux *de novo* et stables. Elle repose notamment sur des données de facturation 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 et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients au Québec vivant avec une greffe rénale	4 098	3 893
Augmentation annuelle moyenne du nombre de patients vivant avec une greffe rénale	[redacted] %	3,75 %
Nombre de nouveaux patients greffés (*de novo*)	[redacted]	293
Proportion des patients assurés RAMQ	[redacted] %	48 %
Nombre total de patients admissibles au traitement (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	1 939, 2 011 et 2 087
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché (3 ans) Nouveaux patients greffés (*de novo*) Patients sous traitement et stables	 [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	 1,7 %, 3,1 % et 5,1 % 0 %
Provenance des parts de marché	Prograf[MC] (et version générique), Advagraf[MC] ([redacted])	Prograf[MC] (et version générique), Advagraf[MC] (proportionnellement)
COÛTS DES TRAITEMENTS		
Coût annuel Envarsus PA[MC] Prograf[MC] et sa version générique[a] Advagraf[MC]	 [redacted] $[b] et [redacted] $[c] [redacted] $[b] et [redacted] $[c] [redacted] $[b] et [redacted] $[c]	 2 461 $[d] 2 633 $[d] 3 388 $[d]

a La méthode du prix le plus bas s'applique.
b Coût pour la première année de traitement d'un patient nouvellement greffé.
c Coût pour les années subséquentes de traitement.
d Coût moyen selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1er mai 2018 au 30 avril 2019 et selon des ratios de conversion Prograf[MC] : Envarsus PA[MC] de 1:0,7 et Prograf[MC] : Advagraf[MC] de 1:1.

Selon le fabricant, pour le traitement de [redacted] patients, des économies de [redacted] $ sur trois ans sont attendues sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée adéquate. Il a toutefois modifié certains paramètres, notamment :

- Proportion des patients assurés par la RAMQ : Elle a été estimée selon une méthode différente de celle du fabricant et repose sur des données provenant de la RAMQ. Cette modification diminue les économies estimées.
- Parts de marché : Celles prévues par le fabricant ont été modifiées à la baisse, selon l'avis d'experts. L'absence d'une démonstration claire d'une observance ou d'un profil d'innocuité améliorés fait en sorte que l'utilisation d'Envarsus PA[MC] sera limitée. En somme, il n'y a pas de valeur ajoutée démontrée dans les études cliniques qui pourrait entraîner un changement de pratique. Cette diminution des parts de marché a pour effet de réduire les économies anticipées.
- Coûts des traitements : Alors que le fabricant a estimé les coûts pour la première année de traitement d'un patient ainsi qu'un coût pour les années subséquentes, l'INESSS a estimé un coût annuel moyen à l'aide des données de facturation de la RAMQ. Les répartitions réelles des doses ont ainsi été déterminées pour Advagraf[MC] puis les ratios de conversion ont été appliqués pour

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

déterminer la répartition avec Prograf[MC] et Envarsus PA[MC], et ainsi le coût annuel moyen du traitement.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Envarsus PA[MC] à la *Liste des médicaments* pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes qui ont reçu une greffe rénale (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	5 326 $	15 224 $	31 816 $	52 366 $
Nombre de personnes	2	7	15	15[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	- 1 781 $	- 5 091 $	- 10 639 $	- 17 511 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[d]			- 15 702 $
	Sur 3 ans, économies les plus élevées[e]			- 266 274 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total est basé sur l'hypothèse que les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations tiennent compte d'un ratio de conversion Prograf[MC] : Envarsus PA[MC] de 1:0,8.
e Les estimations tiennent compte des parts de marché estimées par le fabricant.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 17 500 $ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ durant les trois premières années suivant l'inscription d'Envarsus PA[MC]. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 15 patients seraient traités au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'Envarsus PA[MC] représente une thérapie qu'il est responsable d'inscrire aux listes des médicaments pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes qui ont reçu une greffe rénale, à certaines conditions.

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

Motifs de la position unanime

- La non-infériorité d'Envarsus PA[MC] en comparaison avec Prograf[MC] est démontrée sur le risque d'échec du traitement selon des critères de jugement solides.
- Ce médicament, après ajustement des doses, permet d'obtenir des concentrations sériques similaires à celles de Prograf[MC] et d'Advagraf[MC].
- Le profil d'innocuité d'Envarsus PA[MC] est acceptable, bien qu'il ne soit pas meilleur que celui des options de traitement déjà inscrites aux listes.
- Envarsus PA[MC] représente une alternative de traitement.
- Puisque la valeur thérapeutique est reconnue uniquement en greffe rénale, et non en greffe hépatique, le recours à Envarsus PA[MC] doit être encadré par une indication reconnue pour le paiement.
- Envarsus PA[MC] est une option thérapeutique jugée efficiente pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les adultes qui ont reçu une greffe rénale.

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

- Les différentes formulations orales de tacrolimus ne sont pas interchangeables. Les professionnels de la santé doivent être vigilants, car des erreurs médicamenteuses pourraient entraîner des conséquences graves, notamment une toxicité ou le rejet du greffon.
- Son inscription générerait des économies sur trois ans d'environ 17 500 $ sur le budget de la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement d'Envarsus PA[MC] pour la prophylaxie du rejet d'organe chez des patients qui ont reçu une greffe rénale constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alloway RR, Eckhoff DE, Washburn WK, et coll.** Conversion from twice daily tacrolimus capsules to once daily extended-release tacrolimus (LCP-Tacro): Phase 2 trial of stable liver transplant recipients. Liver Transpl 2014;20:564-75.
- **Budde K, Bunnapradist S, Grinyo JM, et coll.** Novel once-daily extended-release tacrolimus (LCPT) versus twice-daily tacrolimus in *de novo* kidney transplants: one-year results of Phase III, double-blind, randomized trial. Am J Transplant 2014;14:2796-806.
- **Bunnapradist S, Ciechanowski K, West-Thielke P, et coll.** Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended release tacrolimus (LCPT): the phase III randomized MELT trial. Am J of Transplant 2013;13:760–9.
- **DuBay D, Teperman L, Ueda K, et coll.** Pharmacokinetics of once-daily extended-release tacrolimus tablets versus twice-daily capsules in de novo liver transplant. Clin Pharmacol Drug Dev 2019; [En ligne. Page consultée le 9 juillet 2019] https://doi.org/10.1002/cpdd.657.
- **Kamar N, Cassuto E, Piotti G, et coll.** Pharmacokinetics of prolonged-release once-daily formulations of tacrolimus in de novo kidney transplant recipients: a randomized, parallel-group, open-label, multicenter study. Adv Ther 2019;36:462-77.
- **Paladin.** Envarsus PA[MC]. Monographie de produit. Montréal, Québec: Laboratoires Paladin; 2019. [En ligne. Page consultée le 9 juillet 2019]: http://www.paladin-labs.com/our_products/EnvarsusPA_FR.pdf
- **Rostaing L, Bunnapradist S, Grinyo JM, et coll**. Novel once-daily extended-release tacrolimus versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplant recipients: two-year results of phase 3, double-blind, randomized trial. Am J Kidney Dis 2016;67(4):648-59.
- **Santé Canada**. Tacrolimus et le risque de rejet du greffon associé à des erreurs médicamenteuses : substitution par inadvertance entre différentes formulations orales [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2019. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70511a-fra.php.

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

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

KEVZARA[MC] – Polyarthrite rhumatoïde

Avis transmis à la ministre en août 2019

Marque de commerce : Kevzara
Dénomination commune : Sarilumab
Fabricant : SanofiAven
Forme : Solution injectable sous-cutanée (stylo)
Teneurs : 150 mg/1,14 ml et 200 mg/1,14 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 à la ministre d'inscrire les stylos auto-injecteurs de Kevzara[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

♦ pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave.

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

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
  - un facteur rhumatoïde positif;
  - des érosions au plan radiologique;
  - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
  - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

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

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

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

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

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

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

Les autorisations pour le sarilumab sont données à raison d'une dose maximale de 200 mg à toutes les 2 semaines.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le sarilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie de façon spécifique au récepteur de l'interleukine-6 (IL-6). L'IL-6 est une cytokine qui joue un rôle dans les processus inflammatoires de la PAR. Le sarilumab est indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément ou gravement évolutive qui ont eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), biologiques ou non biologiques, ou qui ne le ou les ont pas tolérés ». Une solution injectable sous-cutanée (S.C.) de sarilumab en seringue préremplie aux teneurs de 150 mg/1,14 ml et 200 mg/1,14 ml est actuellement inscrite sur les listes des médicaments pour le traitement de la PAR, selon certaines conditions. Il s'agit de la première demande d'évaluation des stylos auto-injecteurs de Kevzara[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du sarilumab a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement de la PAR modérée à grave. La présente évaluation repose sur l'appréciation de la valeur thérapeutique du stylo auto-injecteur qui permet d'administrer ce médicament. Il est à noter que la composition, la forme ainsi que les teneurs des stylos auto-injecteurs sont identiques à celles des seringues préremplies de sarilumab.

Parmi les publications analysées, l'étude EASY (Kivitz 2017) a été retenue. Il s'agit d'une étude de phase III à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée de 12 semaines, qui a été réalisée auprès de 217 sujets atteints de PAR modérée à grave. Ces patients ont été répartis (1:1:1:1) pour recevoir toutes les deux semaines 150 ou 200 mg de sarilumab par voie S.C. avec le stylo auto-injecteur ou la seringue préremplie. L'objectif principal était d'évaluer la performance technique et la facilité d'utilisation du stylo auto-injecteur. Par ailleurs, l'évaluation des profils pharmacocinétiques, l'efficacité et l'innocuité ont été évalués comme autres paramètres d'évaluation. Toutefois, cette étude n'a pas la puissance pour démontrer la bioéquivalence ni des différences d'efficacité entre les groupes.

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

Les principaux résultats à la semaine 12 indiquent qu'il n'y a pas eu de défaillances techniques associées aux stylos auto-injecteurs et que la majorité des patients (88 %) ont rapporté que ce dispositif est facile d'emploi. De plus, les principaux paramètres pharmacocinétiques du sarilumab sont semblables entre les différents groupes qui ont reçu une teneur identique, de même que la réponse clinique à 12 semaines évaluée selon les critères établis par l'American College of Rheumatology (ACR). Le profil d'innocuité est également globalement comparable entre les groupes de patients qui ont reçu le sarilumab avec le stylo auto-injecteur et ceux qui ont utilisé la seringue préremplie. Ainsi, ces résultats sont rassurants quant à la fiabilité et la facilité d'emploi du stylo, et ils portent à croire qu'il n'y a pas de différences en ce qui concerne l'efficacité et l'innocuité du sarilumab en fonction du dispositif d'injection.

Besoin de santé

Bien que le stylo auto-injecteur soit pertinent, il n'apporte pas de bénéfice clinique supplémentaire par rapport à la seringue préremplie inscrite sur les listes. Toutefois, son inscription représenterait une option additionnelle qui pourrait faciliter l'injection du sarilumab, en particulier pour les patients atteints de PAR dont la dextérité est réduite.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du stylo auto-injecteur aux teneurs de 150 mg/1,14 ml et 200 mg/1,14 ml.

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

Le prix de vente garanti d'une boîte contenant deux stylos auto-injecteurs de sarilumab est de 1 400 $, tant pour la teneur de 150 mg que de 200 mg. En considérant une administration S.C. toutes les deux semaines, le coût annuel du traitement est de 18 200 $. Il est identique à celui des seringues préremplies de sarilumab.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est soumise par le fabricant. Sur la base d'une efficacité et d'une innocuité jugées comparables entre les stylos auto-injecteurs et les seringues préremplies de sarilumab, elle a pour objectif de comparer leur coût annuel de traitement. Il ressort de cette analyse que le coût de chacun des deux formats est identique (18 200 $). L'INESSS adhère à ces hypothèses ainsi qu'à cette conclusion.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur les données de facturation provenant d'IQVIA. Elles portent précisément sur les seringues préremplies de sarilumab utilisées pour le traitement de la PAR. Il est supposé dans l'analyse que les stylos auto-injecteurs détiendront [redacted] % du marché du sarilumab, et ce, dès la première année suivant leur inscription. Sur cette base, et en raison du coût de traitement identique, un impact net neutre sur le budget de la RAMQ est attendu pour les trois prochaines années. Une fois de plus, l'INESSS adhère à ces hypothèses ainsi qu'à cette conclusion.

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

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

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

- La valeur thérapeutique du sarilumab S.C. a déjà été reconnue pour le traitement de la PAR.
- Les teneurs des stylos auto-injecteurs sont identiques à celles des seringues préremplies déjà inscrites aux listes.
- L'efficacité et l'innocuité du sarilumab sont similaires, qu'il soit administré avec un stylo auto-injecteur ou une seringue préremplie.
- Les stylos auto-injecteurs sont pertinents, puisqu'ils pourraient faciliter l'injection par les patients atteints de PAR dont la dextérité est réduite.
- Les stylos auto-injecteurs de sarilumab sont des options efficientes comparativement aux seringues préremplies de ce même produit. Notons toutefois que ces dernières avaient été jugées non efficientes.
- L'inscription de ces stylos auto-injecteurs sur les listes n'entraînerait aucun coût additionnel au cours des trois prochaines années.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti soumis par le fabricant et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle des seringues préremplies de sarilumab.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Kivitz A, Baret-Cormel L, van Hoogstraten H, et coll.** Usability and patient preference phase 3 study of the sarilumab pen in patients with active moderate to severe rheumatoid arthritis. Rheumatol Ther 2018;5(1):231-42.

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

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

KEYTRUDA[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules épidermoïde
Avis transmis à la ministre en août 2019

Marque de commerce : Keytruda
Dénomination commune : Pembrolizumab
Fabricant : Merck
Formes : Poudre et solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 50 mg et 25 mg/ml (4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Keytruda[MC], en association avec le carboplatine et une taxane, sur la *Liste des médicaments – Établissements,* pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) épidermoïde et d'inscrire la formulation de Keytruda[MC] en solution pour perfusion intraveineuse, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- en association avec le carboplatine et le paclitaxel, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules épidermoïde au stade métastatique, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

  La durée maximale du traitement est de 24 mois.

  Un retraitement au pembrolizumab est autorisé chez les personnes :
  - ayant présenté une réponse complète ou partielle, ou une stabilisation de la maladie, selon les critères iRECIST, au moment de l'arrêt du traitement à 24 mois;
    et
  - dont le cancer a progressé après l'arrêt de ce traitement.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1 si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.

À l'intention du public

Le pembrolizumab (Keytruda[MC]), une immunothérapie, est utilisé en association avec une chimiothérapie pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique. Il s'agit d'un type de cancer fréquent, grave et qui progresse rapidement. Sans traitement, les patients atteints de cette maladie vivent rarement plus de cinq ans. Malheureusement, à ce stade de la maladie, il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Actuellement, les patients reçoivent une chimiothérapie intraveineuse ou le pembrolizumab seul. Le pembrolizumab associé à la chimiothérapie, comme les autres traitements offerts, vise à ralentir la progression de la maladie et à améliorer le confort des patients.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du pembrolizumab avec une chimiothérapie intraveineuse repose sur une étude de bonne qualité. Chez les personnes atteintes d'un CPNPC métastatique, les résultats montrent que cette association ralentit la progression de la maladie d'environ deux mois par rapport à une chimiothérapie intraveineuse. De plus, elle semble retarder le décès de près de cinq mois. Enfin, elle est bien tolérée et ne nuirait pas à la qualité de vie des patients. Le pembrolizumab donné avec une chimiothérapie intraveineuse représenterait une option additionnelle de traitement et viendrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie.

Le coût du traitement au pembrolizumab utilisé en association avec une chimiothérapie est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets sur la durée de vie et la qualité de vie) est élevé lorsqu'il est comparé à une chimiothérapie intraveineuse. Par ailleurs, l'INESSS estime que, durant les trois prochaines années, cette association entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 38 millions de dollars pour les établissements de santé. L'impact budgétaire important s'explique notamment par le nombre élevé de personnes atteintes d'un CPNPC au Québec et qui sont admissibles à ce traitement coûteux.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches, de retarder la progression de la maladie et le décès sans compromettre leur qualité de vie, et ce, le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS recommande à la ministre de rembourser le pembrolizumab à la condition que son utilisation soit encadrée et que le fabricant réduise son prix.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du

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

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales. La liaison des ligands au récepteur PD-1 limite l'activité et la surveillance immunologique des lymphocytes T dans les tissus périphériques. En inhibant cette liaison, le pembrolizumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive l'immunité antitumorale.

Le pembrolizumab est indiqué « en association avec le carboplatine et soit le paclitaxel ou le nab-paclitaxel, pour le traitement des adultes atteints d'un CPNPC épidermoïde métastatique qui n'ont jamais été traités au moyen d'une chimiothérapie à action générale contre un CPNPC métastatique ». Actuellement, le pembrolizumab est notamment inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* en monothérapie pour le traitement de première intention du CPNPC des patients dont la tumeur exprime le PD-L1 dans au moins 50 % des cellules (≥ 50 %).

Il s'agit de la première évaluation de Keytruda[MC], en association avec le carboplatine et le paclitaxel ou le nab-paclitaxel, pour le traitement de première intention du CPNPC épidermoïde métastatique. L'INESSS a commencé cette évaluation avant l'octroi de l'avis de conformité, dans le cadre d'un processus d'évaluation simultanée avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est une maladie grave. C'est le deuxième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué, ainsi que la première cause de décès par cancer au Québec. En 2017, il est estimé qu'environ 8 700 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués et que 6 700 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Plus précisément, le CPNPC représente environ 85 % des cancers du poumon et environ 20 % et 80 % de ceux-ci sont de type histologique épidermoïde et non épidermoïde, respectivement. La majorité des patients atteints d'un CPNPC à un stade métastatique ne sont pas admissibles à la chirurgie et leur pronostic est sombre (1 à 10 % de survie à 5 ans). Le traitement actuel des patients atteints d'un CPNPC épidermoïde dépend de l'expression tumorale de PD-L1. Le pembrolizumab, en monothérapie, représente le traitement de choix lorsque l'expression tumorale de PD-L1 ≥ 50 %. Lorsque l'expression de PD-L1 est de moins de 50 % (< 50 %) et que le patient présente un indice de performance adéquat, une chimiothérapie à base de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) est indiquée en première intention. Pour le traitement du CPNPC d'histologie épidermoïde, la gemcitabine est communément associée à un sel de platine. D'autres agents, bien que moins utilisés, sont disponibles, tels que le paclitaxel. Il est à noter que l'association nab-paclitaxel/sel de platine n'est pas indiquée par Santé Canada pour le traitement du CPNPC, ni

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

inscrite à la *Liste des médicaments - Établissements.* À la progression de la maladie, les options thérapeutiques utilisées sont le docetaxel ou le nivolumab.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude KEYNOTE-407 (Paz-Ares 2018), complétée par une affiche d'une analyse de la qualité de vie (Mazieres 2018), et une comparaison indirecte par appariement non publiée sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude KEYNOTE-407 est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association pembrolizumab/carboplatine/ paclitaxel ou nab-paclitaxel (pembrolizumab/chimiothérapie) à celles de l'association placebo/ carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel (placebo/chimiothérapie). Elle a été réalisée sur 559 adultes atteints d'un CPNPC épidermoïde métastatique, qui n'ont jamais été traités. Pour être inclus dans l'étude, ces patients devaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. Une stratification a été effectuée selon le niveau d'expression de PD-L1, le type de taxane et la région géographique. Les patients ont été répartis pour recevoir le pembrolizumab ou le placebo en association avec la chimiothérapie pour quatre cycles, puis seul jusqu'à la progression, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou un maximum de 24 mois. La taxane et le carboplatine étaient administrés selon les posologies usuelles. Les traitements étaient cessés à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. À la progression de la maladie, les sujets recevant l'association placebo/chimiothérapie pouvaient recevoir le pembrolizumab en monothérapie (*crossover*). Il est à noter que ceux qui présentaient une maladie stable, une réponse partielle ou une réponse complète, et avaient terminé les 24 mois de traitement au pembrolizumab étaient admissibles à un retraitement avec cette molécule en cas de progression de la maladie, pour une durée maximale de 12 mois.

Les paramètres d'évaluation principaux sont la survie sans progression et la survie globale évaluées par un comité indépendant. Trois analyses intermédiaires et une analyse finale étaient prévues au protocole. Un ajustement pour la multiplicité des analyses a été effectué; à la deuxième analyse intermédiaire, des seuils de signification à 0,008 et à 0,0029 (test unilatéral) ont été prédéfinis avec la méthode d'O'Brien-Fleming. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 7,8 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-407 (Paz-Ares 2018)[a]

Paramètre d'efficacité après un suivi médian de 7,8 mois	Pembrolizumab/ Chimiothérapie[b] (n = 278)	Placebo/ Chimiothérapie[b] (n = 281)	RRI (IC95 %), valeur p
Survie médiane globale estimée	15,9 mois	11,3 mois	0,64 (0,49 à 0,85), p < 0,001[c]
Survie estimée à 12 mois[d]	65,2 %	48,3 %	nd
Survie médiane sans progression[e]	6,4 mois	4,8 mois	0,56 (0,45 à 0,70), p < 0,001[f]
Réponse tumorale objective[e,g]	57,9 %	38,4 %	s. o.[h]
Durée médiane de la réponse[e]	7,7 mois	4,8 mois	nd

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

a Ces résultats proviennent de la deuxième analyse intermédiaire.
b La chimiothérapie consiste en une association du carboplatine avec une taxane, soit le paclitaxel ou le nab-paclitaxel.
c Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,0029 (test unilatéral).
d Ce résultat est exprimé en pourcentage de patients.
e Ces résultats proviennent de l'évaluation du comité indépendant.
f La valeur p obtenue est en dessous du seuil prédéfini de signification de 0,008 (test unilatéral).
g Pourcentage de patients qui ont une réponse tumorale complète ou partielle selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).
h L'analyse de ce paramètre est exploratoire.

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

- L'étude KEYNOTE-407 est un essai d'un niveau de preuve élevé. Elle est aussi jugée de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais d'attrition sont jugés faibles. L'étude comporte un nombre suffisant de sujets, les caractéristiques des patients sont détaillées et généralement bien réparties entre les groupes, peu de sujets ont été perdus au suivi et peu de déviations majeures au protocole ont été relevées.
- La stratification a été effectuée selon des éléments jugés appropriés.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont jugés adéquats dans le contexte du CPNPC.
- La taxane a été choisie par l'investigateur avant la répartition aléatoire, ce qui limite le biais de sélection.
- L'évaluation de la réponse par le comité indépendant a été réalisée selon les critères standards *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009), qui ne sont pas spécifiques à l'immunothérapie.

Au regard de la validité externe, les éléments suivants ont été relevés :

- Un des comparateurs utilisés dans l'étude KEYNOTE-407 est l'association carboplatine/nab-paclitaxel. Étant donné que la valeur thérapeutique de ce dernier n'a jamais été évaluée par l'INESSS, une recension des écrits scientifiques portant sur ce traitement a été réalisée afin de l'apprécier. Quatre études ont été retenues pour son analyse : une étude de phase II (Wang 2019) et trois essais de phase III (Jotte 2018, Socinski 2012, Satouchi 2013). L'INESSS est d'avis que les données disponibles sont satisfaisantes pour reconnaître les bénéfices cliniques de l'association carboplatine/nab-paclitaxel.

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

- Pour la population dont la tumeur exprime le PD-L1 < 50 %, le choix du comparateur, soit le placebo/carboplatine/taxane, est jugé adéquat par les experts, bien que ce soit l'association platine/gemcitabine qui soit utilisée en pratique. Ces deux associations (platine/gemcitabine et carboplatine/taxane) ont toutefois été jugées d'une efficacité similaire par les experts consultés.
- Pour les patients dont le cancer exprime le PD-L1 ≥ 50 %, le traitement standard est le pembrolizumab en monothérapie. Il est à noter qu'au moment de commencer l'étude KEYNOTE-407 les résultats de l'étude KEYNOTE-024 (Reck 2016), qui a évalué le pembrolizumab seul dans cette population, n'étaient pas connus.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 65 ans et sont majoritairement des hommes. La plupart des sujets ont un statut de performance selon l'ECOG de 1 (70,8 %) et sont d'anciens ou d'actuels fumeurs. Peu de patients présentent des métastases cérébrales (7,9 %). La répartition selon l'expression du PD-L1 a été effectuée adéquatement dans chacun des groupes. La plupart des patients ont reçu le paclitaxel comme taxane (60,1 %).
- Bien que la population étudiée soit légèrement moins âgée que celle en pratique, elle est somme toute représentative des patients à traiter au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats obtenus montrent qu'il y a une diminution du risque de décès de 36 % en faveur de l'association pembrolizumab/chimiothérapie. Celle-ci est statistiquement significative et jugée cliniquement importante. La survie médiane globale est estimée à 15,9 mois pour le groupe pembrolizumab/chimiothérapie et à 11,3 mois dans le groupe placebo/chimiothérapie; un gain de survie de 4,6 mois est donc présumé. En raison de l'immaturité des données de l'analyse et du court suivi, une incertitude persiste concernant l'ampleur de cet effet. Un suivi à long terme est nécessaire pour confirmer ce gain. Au moment de l'analyse des données, 31,7 % des patients du groupe placebo/chimiothérapie ont reçu du pembrolizumab après la progression parmi les 281 patients de la population en intention de traitement. En l'absence des résultats sur la survie globale ajustés pour le *crossover*, il est difficile de juger de son effet. Toutefois, il est supposé que le gain sur la survie globale serait plus important avec l'association pembrolizumab/chimiothérapie si ces résultats avaient été censurés pour le *crossover;* les résultats actuels de la survie globale sont donc jugés conservateurs. De plus, ce *crossover* représente ce qui serait fait en pratique. En ce qui concerne la survie médiane sans progression, un gain de 1,6 mois en faveur de l'association pembrolizumab/chimiothérapie est observé.

L'analyse prédéfinie de sous-groupes montre une ampleur de l'effet du traitement sur la survie globale et sur la survie sans progression globalement homogène en faveur de l'association avec le pembrolizumab. Il est à noter que les résultats sont similaires peu importe la taxane administrée et quel que soit le niveau d'expression du PD-L1. Par ailleurs, l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie permet à une proportion plus importante de patients d'obtenir une réponse tumorale objective; cette réponse semble durable. Les résultats de sous-groupes et ceux sur la réponse tumorale objective sont cependant de nature exploratoire.

La majorité des patients ont rapporté des effets indésirables de tous grades, et ce, peu importe le traitement reçu. Des effets indésirables de grades 3 à 5 ont été rapportés par 69,8 % des sujets qui recevaient l'association pembrolizumab/chimiothérapie comparativement à 68,2 % de ceux qui ont eu le placébo en association avec la chimiothérapie. Le pourcentage de patients qui ont dû, en raison d'effets indésirables, cesser de prendre au moins un des médicaments de l'association

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

pembrolizumab/chimiothérapie ou placebo/chimiothérapie, est de 22,7 % et 17,5 %, respectivement. Les effets indésirables à médiation immunitaire de grades 3 à 5 sont plus fréquents dans le groupe recevant le pembrolizumab (10,8 % contre 3,2 %), ce qui est attendu avec l'immunothérapie. Malgré la courte durée du suivi médian, les experts consultés sont d'avis que l'étude a capté la plupart des effets indésirables associés au pembrolizumab. Somme toute, bien que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie semble augmenter la toxicité du traitement, le profil d'innocuité de cette association est globalement acceptable; les effets indésirables observés sont connus et peuvent être pris en charge.

Des données sur les symptômes liés à la maladie et à la qualité de vie, issues de l'étude KEYNOTE-407, ont été présentées sous la forme d'une affiche au dernier congrès de l'European Society for Medical Oncology (Mazieres). Les questionnaires utilisés, soit les *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) et *Lung Cancer 13 items* (QLQ-LC13) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), sont reconnus et validés. Ils ont été remplis par environ 93 % des patients au début de l'étude. Il est à noter qu'à la semaine 18 moins de patients dans le groupe placebo/chimiothérapie avaient complété toutes les évaluations relatives à la qualité de vie, en raison d'une progression de la maladie. Il en ressort notamment que la qualité de vie des patients qui ont reçu l'association pembrolizumab/chimiothérapie semble s'améliorer entre les semaines 9 et 18, puis se maintenir, tandis que celle des patients du groupe placebo/chimiothérapie tend à diminuer au fil du temps. À la semaine 18, tous les scores à l'échelle fonctionnelle QLQ-C30, à l'exception des fonctions émotionnelles, se sont améliorés depuis le point de référence dans le groupe pembrolizumab/chimiothérapie, alors qu'ils se sont tous détériorés dans le groupe placebo/chimiothérapie. De façon similaire, à la semaine 18, l'ampleur de l'amélioration des scores des sous-échelles des symptômes de fatigue, de douleur et de dyspnée a été plus élevée dans le groupe pembrolizumab/chimiothérapie que dans le groupe placebo/chimiothérapie. Par contre, en raison des intervalles de confiance, la différence n'est pas statistiquement significative entre les deux groupes. Dans l'ensemble, les experts sont d'avis que l'association pembrolizumab/chimiothérapie ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients par rapport au placebo/chimiothérapie. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence étant donné le caractère exploratoire de cette analyse.

Comparaison indirecte dans la population atteinte d'une tumeur exprimant le PD-L1 ≥ 50 %

Le comparateur jugé le plus approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association pembrolizumab/chimiothérapie chez les patients qui ont une tumeur exprimant le PD-L1 ≥ 50 % est le pembrolizumab en monothérapie. En l'absence de données comparant directement ces traitements, le fabricant a soumis une analyse indirecte ajustée par appariement. Elle a pour objectif de comparer les données de l'étude KEYNOTE-407 à celles de l'essai KEYNOTE-042 (Mok 2019) en réalisant des ajustements pour les différences entre les caractéristiques de base des populations à l'étude. Le choix de l'étude KEYNOTE-042 pour la comparaison est justifié par une grande proportion de patients qui ont une tumeur épidermoïde et par le régime de traitement comparateur similaire. L'appariement a été fait selon plusieurs facteurs jugés pertinents, soit l'âge, le sexe, le statut tabagique, l'indice de performance selon l'ECOG et la taille de la tumeur à la répartition aléatoire. La pondération inverse sur le score de propension a été appliquée pour l'appariement. Cette méthodologie permet d'inclure tous les sujets, elle ne dépend pas de l'échantillonnage aléatoire et permet d'estimer l'effet du traitement selon une régression logistique pondérée. Elle contribue ainsi à réduire les biais de recrutement et à faire en sorte que les caractéristiques de base des groupes à comparer se ressemblent.

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

Malgré certaines limites méthodologiques, notamment la sélection de sous-populations dans chacune des études, cette analyse a été retenue pour comparer les deux traitements en ce qui a trait à la survie globale et la survie sans progression. Les résultats suggèrent qu'aucune différence statistiquement significative n'est observée sur ces deux paramètres entre l'association pembrolizumab/chimiothérapie et le pembrolizumab seul, avec des intervalles de confiance larges. Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour ajuster en tenant compte du *crossover*. Celles-ci révèlent des résultats similaires à ceux de l'analyse principale. En ce qui a trait à l'innocuité, elle n'a pas été évaluée dans cette comparaison indirecte. Toutefois, l'INESSS estime probable que l'ajout de la chimiothérapie au pembrolizumab produira une toxicité plus importante que le pembrolizumab en monothérapie. En conclusion, l'INESSS reconnaît une efficacité comparable entre ces deux traitements quant à la survie globale et la survie sans progression, mais une innocuité en défaveur de l'association.

Retraitement à la suite de l'arrêt du pembrolizumab administré pendant 24 mois

Des données provenant d'un suivi à long terme des patients de l'étude KEYNOTE-010 ont été présentées lors du congrès de l'European Society for Medical Oncology en décembre 2018 (Herbst). Cette étude a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité entre le pembrolizumab en monothérapie et le docetaxel pour le traitement de deuxième intention ou plus du CPNPC localement avancé ou métastatique et exprimant le PD-L1 dans au moins 1 % des cellules. Il a été observé que, sur les 79 patients qui ont cessé le pembrolizumab après un traitement de 24 mois, la maladie a progressé chez 25 patients. De ces patients, environ la moitié (14 patients) ont été retraités au pembrolizumab; la maladie de 6 patients a répondu partiellement à ce retraitement et 5 sujets ont vu leur cancer se stabiliser.

L'INESSS estime qu'il est important de se prononcer en ce qui a trait au retraitement au pembrolizumab. Bien que le niveau de preuve pour le retraitement soit faible et que l'étude qui l'appuie n'ait pas été effectuée dans la population d'intérêt, l'étude KEYNOTE-010 est actuellement le seul essai publié sur le sujet. En outre, selon certains cliniciens consultés, le retraitement est aujourd'hui effectué en pratique. Puisque le retraitement était permis dans l'étude KEYNOTE-407, les résultats finaux de cette étude permettront de corroborer ceux de l'essai KEYNOTE-010. Ainsi, en attendant de meilleures données et compte tenu de la toxicité acceptable du pembrolizumab et de la pratique actuelle, l'INESSS estime qu'il est raisonnable de permettre le retraitement dans le contexte du CPNPC lorsque la maladie progresse après l'arrêt du traitement de 24 mois.

Perspective du clinicien

Durant l'évaluation du pembrolizumab, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens consultés au cours de l'évaluation.

Selon les cliniciens, les résultats de l'étude KEYNOTE-407 sont très importants dans une population pour qui peu d'autres options thérapeutiques sont disponibles. En effet, contrairement à l'adénocarcinome, ce type de cancer ne présente que très rarement des anomalies génomiques activatrices (mutations dans le gène du récepteur du facteur de croissance épidermique [EGFR] ou réarrangements du gène de la kinase du lymphome anaplasique [ALK]), ce qui ne permet pas à ces patients de bénéficier des thérapies ciblées comme les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant l'EGFR ou l'ALK. Concernant un des comparateurs de l'étude KEYNOTE-407, soit l'association carboplatine/nab-paclitaxel, les cliniciens

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

mentionnent qu'une toxicité différentielle reste encore à démontrer par rapport à l'association carboplatine/paclitaxel.

En ce qui a trait à la comparaison entre l'association pembrolizumab/chimiothérapie et le pembrolizumab en monothérapie, les cliniciens indiquent que, en raison de l'incertitude quant à l'efficacité différentielle entre ces deux traitements, le pembrolizumab resterait le traitement de choix pour les patients atteints d'une tumeur exprimant le PD-L1 ≥ 50 %. Toutefois, dans les cas de tumeurs très agressives, l'association pembrolizumab /chimiothérapie serait probablement administrée en raison du délai de réponse tumorale avec l'immunothérapie.

Perspective du patient
Durant l'évaluation du pembrolizumab, l'INESSS a reçu une seule lettre d'un groupe de patients.

L'Association pulmonaire du Québec mentionne que les personnes atteintes d'un CPNPC au stade métastatique doivent subir des chirurgies et recevoir de la chimiothérapie, ce qui les épuise considérablement, autant physiquement que moralement. À cela s'ajoutent la perte des cheveux, les nausées et vomissements et une très grande fatigue qui dure plusieurs mois. Tout proche aidant ou toute famille vivant avec une personne atteinte de ce cancer voit aussi sa vie bouleversée émotivement. Avec les traitements, ces aidants doivent en plus concilier le travail et la famille. L'Association témoigne d'un besoin de nouvelles thérapies qui améliorent la qualité de vie et qui prolongent l'espérance de vie, avec le moins d'effets indésirables possible. Il est à noter que les personnes qui ont répondu au sondage de l'Association ne rapportent aucune expérience avec la combinaison pembrolizumab/chimiothérapie.

Besoin de santé
Actuellement, les personnes atteintes d'un CPNPC épidermoïde au stade métastatique exprimant le PD-L1 < 50 % reçoivent principalement une chimiothérapie à base d'un sel de platine en première intention de traitement. Or, la chimiothérapie a une efficacité modeste sur la survie. Il existe donc un besoin de santé important à combler pour ces patients. Chez ceux dont la tumeur exprime le PD-L1 ≥ 50 %, le pembrolizumab est le traitement standard. Avec cette option disponible, le besoin de santé est moindre. Le pembrolizumab en association avec le carboplatine/paclitaxel ou nab-paclitaxel représenterait une option additionnelle de traitement pour les patients atteints d'un CPNPC épidermoïde au stade métastatique, et ce, peu importe l'expression du PD-L1.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI/CEPO sont unanimement d'avis de reconnaître la valeur thérapeutique du pembrolizumab en association avec le carboplatine et une taxane pour le traitement en première intention du CPNPC épidermoïde au stade métastatique.

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude KEYNOTE-407 montrent que l'association pembrolizumab/chimiothérapie améliore la survie globale des patients atteints d'un CPNPC de 4,6 mois comparativement au placebo/chimiothérapie. La diminution du risque de décès est statistiquement significative et est jugée cliniquement significative. En raison de

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

l'immaturité des données au moment de l'analyse et du suivi jugé court, une incertitude subsiste à propos de l'ampleur de cet effet. Un suivi à long terme est nécessaire pour confirmer ce gain.

- L'association pembrolizumab/chimiothérapie retarde la progression de 1,6 mois par rapport au placebo/chimiothérapie.
- L'efficacité est similaire peu importe la taxane administrée.
- L'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie semble généralement bien toléré et les effets indésirables de cette association peuvent être pris en charge. De plus, ce traitement ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.
- Il est jugé raisonnable de permettre le retraitement à la suite de l'arrêt du pembrolizumab administré pendant 24 mois, lorsque la maladie progresse.
- Selon les données provenant d'une comparaison indirecte ajustée par appariement, l'INESSS reconnaît une efficacité comparable et une toxicité plus importante à l'association pembrolizumab/chimiothérapie comparativement au pembrolizumab en monothérapie dans la population dont la tumeur exprime le PD-L1 ≥ 50 %. Toutefois, cette association pourrait être bénéfique chez les patients atteints d'une tumeur très agressive.
- Compte tenu des avantages cliniques observés avec son usage, le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie comblerait un besoin de santé.

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

Le prix soumis des fioles de 50 mg et de 100 mg de pembrolizumab est de 2 200 $ et de 4 400 $, respectivement. Ainsi, le coût d'un cycle de 21 jours de traitement par l'association pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel est de 8 864 $ et celui de l'association pembrolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel est de 11 201 $. Ils sont supérieurs à ceux des traitements actuels qui sont de 68 $ et 116 $ pour l'association du carboplatine avec le paclitaxel ou la gemcitabine, respectivement.

La durée maximale du traitement avec le pembrolizumab/carboplatine associé au paclitaxel ou au nab-paclitaxel est de deux ans, pour un coût de 308 258 $ et 317 602 $, respectivement.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'association pembrolizumab/chimiothérapie comparativement à des chimiothérapies à base d'un sel de platine pour le traitement de première intention du CPNPC épidermoïde métastatique. L'analyse principale porte sur la population entière de l'étude KEYNOTE-407. Deux analyses complémentaires sur les populations avec des cancers présentant le PD-L1 < 50 % et PD-L1 ≥ 50 % ont aussi été soumises. Ces analyses :

- se basent sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- portent sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients, au cours duquel ces derniers reçoivent le traitement avec le pembrolizumab pour une durée maximale de 24 mois;
- s'appuient principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude KEYNOTE-407 pour la première année, ainsi que sur les données de la *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (*SEER*) pour établir les projections à long terme concernant les années postérieures pour l'association pembrolizumab/chimiothérapie ainsi que pour la chimiothérapie. Pour la population

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

dont la tumeur exprime le PD-L1 ≥ 50 %, les données sur l'efficacité sont issues de la comparaison indirecte;

- incluent des valeurs d'utilité dérivées des données sur la qualité de vie tirées de KEYNOTE-407, obtenues par le questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D);
- sont réalisées selon la perspective d'un système public de soins de santé dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, des traitements concomitants et subséquents, des tests de laboratoire, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables ainsi que les coûts associés aux soins de fin de vie.

Le fabricant estime que le ratio coût-utilité incrémental s'établit à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] $/QALY gagné à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné et 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] % et [redacted] %, respectivement. Les résultats des analyses exploratoires sur les populations dont la tumeur exprime le PD-L1 < 50 % et PD-L1 ≥ 50 % sont respectivement [redacted] en comparaison avec la chimiothérapie, et [redacted] en comparaison avec le pembrolizumab en monothérapie.

Puisque les comparateurs diffèrent chez les patients qui ont une tumeur exprimant le PD-L1 < 50 % et pour ceux chez qui elle exprime le PD-L1 ≥ 50 %, l'INESSS juge plus pertinent de retenir l'approche qui distingue le statut PD-L1.

<u>Population dont la tumeur exprime le PD-L1 < 50 %</u>

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et a apporté notamment les modifications suivantes :

- Survie globale : Le fabricant a conservé les données de son étude pour la première année pour les deux groupes, chimiothérapie et pembrolizumab/chimiothérapie. La projection de survie globale concernant le groupe chimiothérapie pour les années subséquentes a été obtenue en appliquant les taux de mortalité observés dans la base de données américaine SEER. La projection à long terme de survie globale pour le groupe pembrolizumab/chimiothérapie a quant à elle été conçue en appliquant, de la deuxième à la cinquième année après le début du traitement, une diminution du risque de décès comparativement à celui du groupe chimiothérapie; ce risque est par la suite semblable pour les deux groupes. L'INESSS a préféré réaliser des projections dès le premier jour de traitement. Ainsi, une diminution du risque de décès de 36 % avec l'association pembrolizumab/chimiothérapie a été retenue, ce qui est similaire à ce qui est observé dans l'étude; ce taux a été maintenu constant tout au long de la projection. Cette modification induit une réduction franche des années de vie et des QALY ainsi qu'une réduction plus modérée des coûts, entraînant ainsi une hausse du ratio pharmacoéconomique.
- Survie sans progression : Afin de respecter la validité externe du modèle, en particulier au regard des données de survie du SEER et des avis des experts consultés, l'INESSS a choisi des projections de la survie sans progression moins optimistes que celles du fabricant. Cette modification a pour conséquence une réduction du différentiel de QALY et une hausse du différentiel de coûts, résultant ainsi en une augmentation du ratio coût-utilité incrémental.
- Temps en traitement : Au moment du gel des données pour soumettre cette analyse, [redacted] % des patients étaient toujours en traitement. Une incertitude quant au temps que ceux-ci pouvaient

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

rester en traitement était présente et le fabricant a réalisé une projection afin de pallier ce manque d'information. Dans son analyse, l'INESSS a préféré relier cette projection de temps de traitement à celle de la survie sans progression, puisque ces variables sont étroitement corrélées. Toutefois, le temps du traitement a été limité à deux ans pour correspondre à l'indication. Cela a pour effet d'augmenter le différentiel de coûts et donc le ratio pharmacoéconomique.

- Intensité de la dose : Cette valeur correspond au rapport du nombre de doses administrées pour un traitement sur celui qu'aurait dû recevoir les patients pendant une période donnée. Au moment du gel des données, aucun patient n'avait complété les deux années de traitement prévues au protocole, empêchant ainsi de calculer cette donnée pour une durée entière de traitement. C'est pourquoi, le fabricant l'a estimée à partir de données internes non publiées et l'a établie à environ [redacted] %. Bien que l'INESSS ait noté que certains patients ont dû arrêter ou reporter leur traitement pendant la période de suivi de l'étude, il pense que le ratio proposé par le fabricant surestime ce phénomène à long terme. Ainsi, il préfère prendre une position plus conservatrice en retenant la valeur de 100 % pour l'intensité de la dose. Celle-ci est concordante avec la valeur attribuée au comparateur de l'analyse, à savoir la chimiothérapie. Ce changement augmente le différentiel de coûts, et donc le ratio pharmacoéconomique.

Des limites importantes de l'analyse ont été relevées, lesquelles sont discutées ci-dessous.

- Retraitement : En l'absence de données robustes, notamment sur l'efficacité de cette pratique, sur la durée du retraitement et sur le pourcentage de patients concernés, l'INESSS n'a pas retenu dans son analyse le retraitement au pembrolizumab à la suite de la progression de la maladie survenant après un traitement de 24 mois.
- Perspective : Le modèle pharmacoéconomique a été réalisé selon la perspective d'un système public de soins de santé. Une perspective sociétale aurait, entre autres, permis d'intégrer les coûts supplémentaires en perte de productivité des patients qui doivent se rendre à l'hôpital pour recevoir le pembrolizumab après l'arrêt de la chimiothérapie. Ainsi, le ratio pharmacoéconomique pourrait être sous-estimé.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel à l'association carboplatine/paclitaxel pour le traitement du CPNPC épidermoïde métastatique

MSSS	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Survie globale	0,79	0,63	111 260	>177 692
2. Survie sans progression	1,43	1,14	126 136	>110 875
3. Courbe de temps en traitement	1,43	1,14	118 936	>104 546
4. Intensité de la dose	1,41	1,14	125 865	>110 637
5. Utilité[b]	1,43	1,05	117 093	>111 415
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4	0,79	0,63	114 162	>182 327
BORNE SUPÉRIEURE				
1[c]+2+3+4+5	0,23	0,18	106 059	>602 546
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité que le RCUI soit ≤100 000 $/QALY est de 0 %			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; MSSS : Perspective d'un système public de santé et de services sociaux; RCUI : ratio coût-utilité incrémental.

a En raison des limites soulevées, celles-ci pouvant avoir des répercussions sur les différentiels de coûts, de QALY ou d'années de vie gagnés, l'INESSS estime que les résultats pharmacoéconomiques réels sont vraisemblablement supérieurs à ceux présentés.

b Le scénario de base de l'INESSS est fondé sur l'application de la méthode de *time to death* pour valoriser la qualité de vie des patients. Cette méthode attribue des valeurs d'utilité qui dépendent du temps qui reste à vivre au patient à tout moment de la modélisation. Ces valeurs sont issues de l'étude KEYNOTE-407, obtenues par le questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D). L'analyse de sensibilité supérieure a été réalisée en considérant l'approche la plus fréquemment utilisée à l'INESSS, à savoir l'attribution de valeurs d'utilité aux trois états de santé du modèle : la survie sans progression, la progression et le décès. Ici encore, les données sont issues de l'étude KEYNOTE-407.

c Une projection de la survie plus conservatrice a été retenue. Celle-ci est fondée sur un risque de décès de 0,85. Ce dernier correspond à la borne supérieure de l'intervalle de confiance du risque relatif de décès observé dans l'étude KEYNOTE-407.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, et en raison des différentes limites soulevées, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable serait supérieur à 182 327 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il pourrait atteindre 602 546 $/QALY gagné. Par ailleurs, il n'est pas probable qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné.

Ces estimations tiennent compte d'une utilisation à 100 % de l'association pembrolizumab/ carboplatine/paclitaxel au détriment de l'association avec le nab-paclitaxel. Dans le cas inverse où seule l'association avec le nab-paclitaxel serait administrée, alors le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable serait plutôt supérieur à 196 000 $/QALY gagné.

<u>Population dont la tumeur exprime le PD-L1 ≥ 50 %</u>

L'INESSS a plutôt effectué une analyse coût-conséquences pour cette population, dans laquelle l'association pembrolizumab/chimiothérapie est comparée au pembrolizumab en monothérapie. Les résultats issus de la comparaison indirecte en termes de survie globale montrent une efficacité similaire entre ces deux traitements. En ce qui concerne l'innocuité, l'ajout de la chimiothérapie au

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

pembrolizumab rend le traitement plus toxique selon l'avis des experts consultés. Enfin, le coût du traitement avec l'association est plus élevé que celui du pembrolizumab seul.

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

La réalisation d'analyses visant à mesurer l'expression du PD-L1 dans les échantillons tumoraux des patients est faite de routine au moment du diagnostic d'un CPNPC localement avancé ou métastatique. Advenant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab, ce test serait toujours nécessaire pour cibler les patients qui pourraient bénéficier du pembrolizumab en monothérapie, le cas échéant.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'une nouvelle indication reconnue au pembrolizumab pour le traitement de première intention du CPNPC épidermoïde au stade métastatique. 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 et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Cas incidents de CPNPC métastatique (au diagnostic ou à la suite d'une progression) épidermoïde	[redacted]	696
Taux absolu de traitement des cas incidents	[redacted] %	43 %
Proportion de cancers exprimant le PD-L1 < 50%	[redacted] %	65 %
Taux de dépistage pour le PD-L1	s. o.	95 %
Nombre de cas admissibles au traitement (hors essai clinique)	[redacted], [redacted], [redacted]	**PD-L1 < 50%** 243, 249, 255 **PD-L1 ≥ 50%** 131, 134, 137
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Répartition actuelle du marché (principaux traitements)	Pembrolizumab : [redacted] % CarboP/PAC : [redacted] % CarboP ou CisP/GEM : [redacted] % Essai clinique : [redacted] %	**PD-L1 < 50%** CarboP/GEM : 93 % CisP/GEM : 7 % **PD-L1 ≥ 50%** Pembrolizumab : 60 %
Parts de marché de l'association pembrolizumab/chimiothérapie (3 ans)	[redacted] %, [redacted] %, [redacted] %	**PD-L1 < 50%** 50 %, 65 %, 65 % **PD-L1 ≥ 50%** 9 %, 12 %, 12 %
Provenance des parts de marché	Pembrolizumab : [redacted] % CarboP/PAC : [redacted] % CisP/GEM : [redacted] % CarboP/GEM : [redacted] %	**PD-L1 < 50%** CarboP/GEM et CisP/GEM **PD-L1 ≥ 50%** Pembrolizumab
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Proportion des patients de la population en ITT qui ont recours à un traitement subséquent		
Pembrolizumab	[redacted] %	16 %
Pembrolizumab/chimiothérapie[a]	[redacted] %	16 %
Chimiothérapie[a]	[redacted] %	16 %
Traitement subséquent majoritaire reçu à la suite de :		
Pembrolizumab	CarboP/GEM : [redacted] %	CarboP/GEM : 57 %
Pembrolizumab/chimiothérapie[a]	Docetaxel : [redacted] %	CarboP/GEM : 57 %
Chimiothérapie[a]	Immunothérapie : [redacted] %	CarboP/GEM : 36 %

CarboP : Carboplatine; CisP : Cisplatine; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; GEM : Gemcitabine; ITT : Intention de traiter; PAC : Paclitaxel; PD-L1 : Ligands du récepteur de mort cellulaire programmée 1; s. o. : Sans objet.

a La chimiothérapie consiste en une association du paclitaxel avec le carboplatine.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net sur 3 ans de [redacted] $ est estimé sur le budget des établissements de santé.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a préféré scinder l'analyse d'impact budgétaire en deux sous-populations distinctes, ces dernières classées selon le degré d'expression tumorale du PD-L1 (PD-L1 < 50 % et PD-L1 ≥ 50 %). De plus, il a modifié un ensemble de valeurs. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Taux de traitement : À partir de données issues de la littérature, le fabricant a proposé un taux de [redacted] % dans son analyse de référence et un taux de [redacted] % dans une analyse de sensibilité. En se fondant sur ses précédentes estimations (pembrolizumab 2017, atézolizumab 2018, pembrolizumab 2019), puisque rien ne porte à croire que ce taux pourrait différer à ce jour, l'INESSS considère plutôt un taux de 43 %. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Parts de marché : Celles prévues par le fabricant ont été modifiées par l'INESSS, selon le marché associé à chacune des sous-populations de son analyse. Il a été établi par les experts que les parts pour la sous-population dont la tumeur exprime le PD-L1 < 50 % atteindraient 65 % alors que celles associées à la sous-population dont la tumeur exprime le PD-L1 ≥ 50 % gagneraient 20 % de celles détenues par le pembrolizumab en monothérapie, ce qui correspond à environ 12 % de ce marché. L'ensemble de ces modifications a pour effet de diminuer les estimations budgétaires.
- Proportion des patients dont la tumeur progresse et qui ont recours à un traitement subséquent : Le fabricant a estimé que [redacted] % des patients dont la maladie progresse et qui sont toujours en vie recevront un traitement subséquent. L'INESSS, sur la base des données présentes dans le [redacted], a réduit ces taux et les a appliqués à l'ensemble des patients dont la maladie a progressé. Cela a très peu d'effet sur l'impact budgétaire.

Une limite importante de l'analyse a de plus été relevée, soit le retraitement des patients en cas de progression de la maladie survenant à la suite du traitement de 24 mois au pembrolizumab. En l'absence de données robustes sur la proportion de patients éventuellement concernés, ainsi que sur la durée du retraitement, l'INESSS ne l'a pas considéré dans son analyse.

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

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda[MC] à la *Liste des médicaments – Établissements* en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement du CPNPC épidermoïde (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements				
PD-L1 < 50 %	6 157 890 $	15 798 863 $	18 505 875 $	40 462 628 $
PD-L1 ≥ 50 %	2 624 769 $	4 645 385 $	4 823 788 $	12 093 942 $
Nombre de personnes				
PD-L1 < 50 %	115	180	196	425[a]
PD-L1 ≥ 50 %	46	57	59	142[a]
IMPACT NET				
Établissements				
PD-L1 < 50 %	5 953 272 $	14 886 940 $	17 125 893 $	37 966 105 $
PD-L1 ≥ 50 %	10 478 $	11 757 $	12 496 $	34 731 $
Total	5 963 750 $	14 898 697 $	17 138 389 $	38 000 836 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[b]			28 500 627 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[c]			47 501 046 $

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; PD-L1 : Ligands du récepteur de mort cellulaire programmée 1.

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

b Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché réduites de 25 %.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché rehaussées de 25 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 38 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 567 patients seraient traités au cours de ces années.

Ces estimations tiennent compte d'une utilisation à 100 % de l'association pembrolizumab/ carboplatine/paclitaxel au détriment de l'association avec le nab-paclitaxel. Toutefois, l'INESSS n'est pas en mesure de déterminer précisément quelles seront les proportions respectives de l'utilisation des associations avec paclitaxel et nab-paclitaxel. Ainsi, à titre d'exemple, si 50 % et 100 % des associations utilisées comportaient le nab-paclitaxel, alors 2,356 M$ et 4,712 M$ supplémentaires, respectivement, viendraient grever le budget des établissements de santé.

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

L'ajout d'une indication reconnue pour le paiement au pembrolizumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 12,7 M$ pour le traitement de 218 personnes. Dans le but de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer pour permettre l'ajout d'une indication au pembrolizumab. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouvelles indications à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

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

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab, en association avec la chimiothérapie – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 12 666 946 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du CPNPC épidermoïde métastatique	58 194 $ en coût additionnel moyen par patient	218 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 $/heure	175 930 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 $/place	184 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	169 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 $/jour	53 000 jours

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Keytruda[MC], en association avec le carboplatine et le paclitaxel, sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du CPNPC épidermoïde au stade métastatique et d'inscrire la formulation de pembrolizumab en solution pour perfusion intraveineuse, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude KEYNOTE-407 montrent que l'association pembrolizumab/chimiothérapie améliore la survie globale des patients atteints d'un CPNPC de 4,6 mois comparativement au placebo/chimiothérapie. La diminution du risque de décès est jugée cliniquement significative. En raison de l'immaturité des données au moment de l'analyse et du court suivi, il y a une incertitude relativement à l'ampleur de cet effet. Un suivi à long terme est nécessaire pour confirmer ce gain.
- L'association pembrolizumab/chimiothérapie retarde la progression de 1,6 mois par rapport au placebo/chimiothérapie.
- L'efficacité est similaire peu importe la taxane administrée.
- L'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie semble généralement bien toléré et les effets indésirables de cette association peuvent être pris en charge. De plus, le traitement ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.
- Il est jugé raisonnable de permettre le retraitement à la suite de l'arrêt du pembrolizumab administré pendant 24 mois, lorsque la maladie progresse.
- Selon les données provenant d'une comparaison indirecte ajustée par appariement, l'INESSS reconnaît une efficacité comparable et une toxicité plus importante à l'association pembrolizumab/chimiothérapie comparativement au pembrolizumab en monothérapie dans la population ayant une tumeur exprimant le PD-L1 ≥ 50 %. Toutefois, cette

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

association pourrait être bénéfique chez les patients atteints d'une tumeur très agressive.

- Compte tenu des bénéfices cliniques observés avec son usage, le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie comblerait un besoin de santé.
- Pour la population de patients dont la tumeur exprime le PD-L1 < 50 %, le ratio coût-utilité différentiel de l'association pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel est jugé élevé (> 182 000 $/QALY gagné), ce qui en fait une option non efficiente comparativement à la chimiothérapie.
- Pour la population de patients dont la tumeur exprime le PD-L1 ≥ 50 %, l'association avec le pembrolizumab est également non efficiente puisque, pour une efficacité comparable à celle du pembrolizumab en monothérapie, elle est plus coûteuse et présente un profil d'innocuité défavorable.
- L'association pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel est très coûteuse et son usage engendrerait des coûts très importants sur le budget des établissements de santé, soit 38 M$ au cours des trois premières années.
- Le ratio pharmacoéconomique et l'impact budgétaire net s'élèvent lorsque l'association comportant le nab-paclitaxel est considérée : dans la situation où il est utilisé à 100 %, au détriment du paclitaxel, le ratio pharmacoéconomique et l'impact budgétaire net seraient plutôt de > 196 000 $/QALY gagné et de 42,7 M$ sur trois ans, respectivement.
- Puisque que le risque de décès et de progression avec l'association pembrolizumab/carboplatine/nab-paclitaxel est similaire à celui de l'association contenant le paclitaxel, selon l'étude KEYNOTE-407, et que le fardeau économique est plus important lorsque le nab-paclitaxel est administré, l'INESSS recommande à la ministre de n'inscrire à la *Liste des médicaments – Établissements* que l'association pembrolizumab/carboplatine/paclitaxel.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Keytruda[MC], en association avec le carboplatine et le paclitaxel, pour le traitement du CPNPC épidermoïde constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- La dose fixe de 200 mg augmente de façon importante les coûts par rapport à une dose ajustée en fonction du poids (2 mg/kg). En considérant cette dernière, le ratio pharmacoéconomique serait d'environ 107 000 $/QALY gagné et l'impact budgétaire de 12,1 M$.
- Chaque réduction de 1 % du prix du pembrolizumab diminue le ratio coût-utilité incrémental de 1 655 $/QALY gagné et réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 398 011 $.
- L'INESSS ne recommande pas l'association du pembrolizumab/carboplatine avec le nab-paclitaxel. Cependant, si l'atténuation du fardeau économique par le fabricant fait en sorte que la décision de la ministre est de la permettre, l'indication reconnue proposée serait la suivante :

  - en association avec le carboplatine et le paclitaxel **ou le nab-paclitaxel**, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules épidermoïde au stade métastatique, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

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

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

La durée maximale du traitement est de 24 mois.

Un retraitement au pembrolizumab est autorisé chez les personnes :

- ayant présenté une réponse complète ou partielle, ou une stabilisation de la maladie, selon les critères iRECIST, au moment de l'arrêt du traitement à 24 mois; et
- dont le cancer a progressé après l'arrêt de ce traitement.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Il est à noter que le pembrolizumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1 si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.

Dans un souci de concordance, si l'indication reconnue retenue est celle contenant le nab-paclitaxel, une indication reconnue devrait être ajoutée à Abraxane[MC] (nab-paclitaxel) à la *Liste des médicaments – Établissements*. Celle proposée est la suivante :

♦ pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules épidermoïde au stade métastatique, selon l'indication reconnue pour le pembrolizumab.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
- **Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et coll.** IMpower131: Primary PFS and Safety Analysis of a Randomized Phase III Study of Atezolizumab + Carboplatin + Paclitaxel or Nab-Paclitaxel vs Carboplatin + Nab-Paclitaxel as 1L Therapy in Advanced Squamous NSCLC. Présentation soumise lors du congrès de l'American Society of Clinical Oncology, 1-5 juin 2018, Chicago, États-Unis.
- **Mazieres J, Kowalski D, Luft A, et coll.** Health-related quality of life for pembrolizumab or placebo plus carboplatin and paclitaxel or nab-paclitaxel in patients with metastatic squamous NSCLC: Data From KEYNOTE-407. Affiche présentée lors du congrès de l'European Society for Medical Oncology, 21 octobre 2018, Munich, Allemagne.
- **Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et coll.** Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019;393(10183):1819-30.

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

- **Paz-Ares L, Luft A, Vincente D, et coll.** Pembrolizumab plus chemotherapy for Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;379:2040-51.
- **Satouchi M, Okamato I, Sakai H, et coll.** Efficacy and safety of weekly nab-paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer;81(1):97-101.
- **Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et coll.** Weekly *nab*-Paclitaxel in Combination With Carboplatin Versus Solvent-Based Paclitaxel Plus Carboplatin as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase III Trial. J Clin Oncol 2012;30(17):2055-62.
- **Wang Z, Huang C, Yang JJ, et coll.** A randomised phase II clinical trial of nab-paclitaxel and carboplatin compared with gemcitabine and carboplatin as first-line therapy in advanced squamous cell lung carcinoma (C-TONG1002). Eur J Cancer 2019;109:183-91.

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

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

LENVIMA[MC] – Carcinome hépatocellulaire

Avis transmis à la ministre en août 2019

Marque de commerce : Lenvima
Dénomination commune : Lenvatinib
Fabricant : Eisai
Forme : Trousse
Teneur : Dose quotidienne de 4 mg : 4 mg (5 caps.)
Dose quotidienne de 8 mg : 4 mg (10 caps.)
Dose quotidienne de 12 mg : 4 mg (15 caps.)

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 à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Lenvima[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- en monothérapie, pour le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire non résécable, chez les personnes :

  - dont la maladie correspond au stade BCLC B ou C (*Barcelona Clinic Liver Cancer*);
    et
  - dont la fonction hépatique est préservée, correspondant au stade Child-Pugh A;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

  Il est à noter que le lenvatinib n'est pas autorisé à la suite d'un échec du sorafenib, si celui-ci a été administré pour le traitement du carcinome hépatocellulaire.

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

À l'intention du public

Lenvatinib (Lenvima[MC]) est utilisé pour traiter les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire inopérable. À ce stade de la maladie, le traitement vise à ralentir la progression du cancer et à préserver la qualité de vie, mais il ne permet pas de guérir. Les patients reçoivent du sorafenib (Nexavar[MC]) si leur foie fonctionne bien et si leur état de santé le permet. Le lenvatinib serait une option de remplacement du sorafenib. Les patients qui ont un mauvais état général ou un mauvais fonctionnement de leur foie reçoivent les « meilleurs soins de soutien ». Ces derniers visent seulement à soulager les symptômes.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du lenvatinib repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats montrent que le lenvatinib prolonge la vie de façon similaire au sorafenib et permet de retarder la progression de la maladie de 3,7 mois. Les principaux effets indésirables du médicament sont l'hypertension et la diarrhée. Ceux-ci peuvent être réduits par des diminutions de doses ou des traitements de soutien. Le lenvatinib représente une nouvelle option de traitement pour ces patients et il répondrait à un besoin de santé.

Le coût du traitement au lenvatinib est moindre que celui au sorafenib. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets sur la durée de vie et la qualité de vie) est favorable. Par ailleurs, il est estimé que le remboursement du lenvatinib entraînerait des économies d'environ 1,9 million de dollars sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années pour le traitement de 183 patients.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patients et leurs proches, de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS recommande à la ministre d'inscrire Lenvima[MC], à la condition que son utilisation soit encadrée par une indication reconnue et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lenvatinib est un inhibiteur sélectif de multiples récepteurs de la tyrosine kinase. En ciblant de nombreuses tyrosines kinases, il inhibe l'angiogenèse tumorale de même que la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses. Il est administré par voie orale et est notamment indiqué « pour le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable chez les

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

patients adultes; il n'existe pas de données sur l'efficacité et l'innocuité en cas d'insuffisance hépatique pour les classes B et C de Child-Pugh ». Il s'agit de la première évaluation de Lenvima[MC] par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le CHC est une tumeur maligne des cellules du parenchyme hépatique et il représente plus de 90 % des cancers du foie (Llovet 2016). Plus de 80 % des CHC sont associés à une cirrhose hépatique dont l'étiologie est la plus souvent liée à une hépatite B, une hépatite C, une stéatose hépatique ou à l'abus d'alcool (Llovet). En Amérique du Nord, l'hépatite C et la stéatose hépatique métabolique sont les étiologies les plus fréquentes. La Société canadienne du cancer estime que, en 2017, 660 nouveaux cas de cancer du foie ont été diagnostiqués au Québec et que 285 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Le CHC est un cancer agressif qui ne provoque généralement des symptômes qu'à un stade avancé de la maladie. Par conséquent, la plupart des cas sont diagnostiqués tardivement et présentent un mauvais pronostic (Block 2010). Le taux de survie à cinq ans est de 19 %. Le pronostic du CHC dépend non seulement du stade de la maladie, mais aussi du statut fonctionnel hépatique et de l'état général du patient. Ainsi, plusieurs systèmes de classification pour le CHC ont été développés. De ceux-ci, le *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) est l'un des plus utilisés.

Le CHC de stade avancé non résécable est incurable. Son traitement vise à prolonger la vie tout en préservant une bonne qualité de vie. À ce stade de la maladie, lorsque les patients ne peuvent bénéficier d'une thérapie locorégionale palliative (embolisation, chimioembolisation ou radioembolisation), une thérapie ciblée avec le sorafenib est actuellement le traitement de référence. Le lenvatinib représente alors une option de traitement supplémentaire. Pour les patients dont la maladie a progressé en prenant le sorafenib, le régorafenib est disponible, à certaines conditions.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude REFLECT (Kudo 2018) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude REFLECT est un essai de non-infériorité de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du lenvatinib à celles du sorafenib chez les patients atteints d'un CHC non résécable. Les 954 sujets inclus dans l'étude devaient notamment avoir une maladie de stade B ou C selon le BCLC, présenter une fonction hépatique non altérée (stade *Child-Pugh A*) ainsi qu'un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Les sujets qui avaient un envahissement du conduit biliaire, de la veine porte (Vp4) ou de 50 % ou plus du foie étaient exclus.

La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification pour la région géographique, le statut de performance selon l'ECOG, le poids et la présence ou non d'un envahissement macroscopique de la veine porte ou de dissémination extrahépatique. Le lenvatinib, à raison d'une dose quotidienne de 8 mg pour les patients de moins de 60 kg ou de 12 mg pour les patients de 60 kg ou plus, était administré par voie orale. Le sorafenib était administré par voie orale à une dose biquotidienne de 400 mg. Les traitements étaient poursuivis jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés

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

aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose réduite. Le *crossover* était permis lors de la progression.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée sur ce paramètre si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) du rapport des risques instantanés est inférieure à 1,08, ce qui correspond à 60 % de rétention de l'effet du sorafenib contre le placebo observé dans les études SHARP (Llovet 2008) et *Asia-Pacific* (Cheng 2009). Si le critère de non-infériorité est satisfait, l'analyse de supériorité est effectuée pour la survie globale et les paramètres d'évaluation secondaires : dans ce cas, la limite supérieure de l'IC95 % est de 1,00. Pour tenir compte de la multiplicité des analyses et contrôler l'erreur de type I (alpha), une analyse hiérarchisée est prévue pour les paramètres d'évaluation secondaires, soit la survie sans progression, le temps avant la progression puis la réponse tumorale objective. Les autres paramètres sont jugés exploratoires. Les principaux résultats de l'analyse finale obtenus sur la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude REFLECT (Kudo 2018)

Paramètres d'efficacité[a]	**lenvatinib (n = 478)**	**sorafenib (n = 476)**	**RRI[b] ou RC[c] (IC95 %) valeur p**
Survie médiane globale	13,6 mois	12,3 mois	0,92[b] (0,79 à 1,06)[d]
Survie médiane sans progression[e]	7,4 mois	3,7 mois	0,66[b] (0,57 à 0,77) p < 0,0001
Temps médian avant la progression[e]	8,9 mois	3,7 mois	0,63[b] (0,53 à 0,73) p < 0,0001
Réponse tumorale objective[f]	24,1 %	9,2 %	3,13[c] (2,15 à 4,56) p < 0,0001

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Évalués par les investigateurs

b Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)

c Rapport de cotes (*odds ratio*)

d La non-infériorité et la supériorité sont démontrées si la borne supérieure de l'IC95 % est respectivement inférieure à 1,08 et 1,00.

e Selon les critères d'évaluation modifiés *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (mRECIST) (Lencicio 2010).

d Pourcentage de patients qui ont une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation mRECIST (Lencicio).

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

- Cette étude est jugée de qualité méthodologique adéquate et d'un bon niveau de preuve. Elle inclut un nombre important de sujets. Il y a peu de déviations majeures au protocole et de pertes au suivi.
- Le devis ouvert constitue une faiblesse puisqu'en l'absence d'une évaluation à l'aveugle un risque de biais de détection ne peut être exclu pour les paramètres subjectifs, soit la réponse, l'innocuité et la qualité de vie. Toutefois, un comité indépendant a évalué la réponse, ce qui permet d'uniformiser l'évaluation.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments jugés pertinents. Toutefois, une stratification selon le niveau d'alpha-fœtoprotéines (AFP), facteur de mauvais pronostic, aurait été souhaitable selon les experts.

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

- Les caractéristiques de base sont bien détaillées. Les patients ont un âge médian de 62 ans, 84 % sont des hommes, 69 % sont asiatiques, 63 % ont un ECOG de 0 et 79 % ont une maladie de stade C selon le BCLC. Les caractéristiques de base des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes, à l'exception du niveau d'AFP et de l'hépatite C. La répartition de ces deux facteurs défavorise le groupe lenvatinib.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats. Toutefois, l'exclusion des patients qui ont un envahissement de la veine porte, du conduit biliaire ou de 50 % ou plus du foie en fait une population sélectionnée dont le pronostic est meilleur.
- Selon les experts, la population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie, à l'exception de la forte proportion d'Asiatiques.
- Le sorafenib est un comparateur pertinent puisqu'il est actuellement le standard de soins à ce stade de la maladie.
- Le paramètre d'évaluation principal, la survie globale, constitue le paramètre d'importance clinique reconnu.
- Dans les études de non-infériorité, l'analyse en intention de traiter favorise l'hypothèse testée en réduisant la différence entre les groupes et elle introduit un biais. L'analyse *per protocole* est conservatrice et devrait être utilisée pour les études de non-infériorité.
- L'évaluation de la réponse a été réalisée selon les critères mRECIST, ce qui est adéquat et correspond à la pratique clinique. Une analyse de sensibilité comparant l'évaluation des effets cliniques selon les critères mRECIST et RECIST v1.1 a été réalisée par un comité indépendant, ce qui est rassurant. Cette analyse définie *post-hoc* est considérée comme exploratoire.
- La borne de non-infériorité, établie avec la collaboration de la Food and Drug Administration, est similaire à celle utilisée dans d'autres études de non-infériorité pour le CHC (Cainap 2015, Johnson 2013) et elle correspond au minimum requis selon les experts.

Après un suivi médian de 27,7 mois dans le groupe lenvatinib et de 27,2 mois dans le groupe sorafenib, les résultats démontrent que le lenvatinib est non inférieur au sorafenib pour la survie globale, mais qu'il n'est toutefois pas supérieur (RRI 0,92; IC95 % 0,79 à 1,06). Les résultats de l'analyse *per protocole* sont similaires à ceux de l'analyse en intention de traiter, ce qui est rassurant pour un devis de non-infériorité. Le lenvatinib prolonge la survie sans progression et le temps avant la progression de la maladie comparativement au sorafenib. Cependant, on note que le temps médian avant la progression dans le groupe lenvatinib (8,9 mois) est plus long que la durée du traitement (5,7 mois) alors qu'ils sont identiques dans le groupe sorafenib (3,7 mois). Une toxicité plus importante et une tolérance moindre pourraient expliquer l'arrêt du lenvatinib avant la progression de la maladie. Le taux de réponse tumorale objective est également en faveur du lenvatinib. Des traitements subséquents ont été administrés à 33 % et 39 % des patients qui avaient reçu, respectivement, le lenvatinib et le sorafenib. Chez les personnes qui ont eu un traitement subséquent, 25 % des patients du groupe lenvatinib et 12 % des patients du groupe sorafenib ont reçu du sorafenib. Moins de patients dans le groupe lenvatinib ont pris part à un protocole de recherche clinique à la progression. Les Asiatiques semblent mieux répondre au lenvatinib que les Occidentaux. Selon les experts, cette différence peut s'expliquer par un déséquilibre des niveaux d'AFP, l'étiologie de la maladie et les traitements subséquents.

En ce qui a trait à l'innocuité, le taux d'effets indésirables de tous grades, ajusté par patient-année pour tenir compte du temps d'exposition au traitement, est de 18,9 épisodes dans le groupe lenvatinib comparativement à 19,7 épisodes dans le groupe sorafenib. Pour les effets indésirables de grade 3 ou

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

plus, il est de 3,2 épisodes et 3,3 épisodes par patient-année, respectivement. Rappelons que le devis ouvert peut avoir influé sur le signalement des effets indésirables et ainsi amené à surestimer la tolérance au lenvatinib. Les principaux effets indésirables liés au traitement par le lenvatinib comparativement au sorafenib sont l'hypertension (42 % contre 30 %), la diarrhée (39 % contre 46 %), la diminution de l'appétit (34 % contre 27 %), la perte de poids (31 % contre 22 %), l'érythrodysesthésie palmoplantaire (27 % contre 52 %) et la fatigue (30 % contre 25 %). Le pourcentage de patients qui ont diminué leur dose (37 % contre 38 %) ou cessé le traitement (9 % contre 7 %) en raison d'effets indésirables est comparable dans les deux groupes. Dans le groupe lenvatinib, 11 décès sont liés au traitement alors que 4 le sont dans le groupe sorafenib. Bien que la nature des effets indésirables diffère, la tolérance est jugée similaire entre les traitements.

Les données sur la qualité de vie sont issues des questionnaires *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-30) et *Supplementary hepatocellular carcinoma Module 18 items* (HCC-18) qui sont des outils reconnus et validés. Les questionnaires étaient remplis toutes les quatre semaines. Le taux de réponse aux questionnaires est supérieur à 98 % pour la première année. Les résultats ne montrent pas de différence concernant la qualité de vie globale. Quoique la qualité de vie soit un paramètre d'évaluation subjectif dont les résultats peuvent être influencés par le devis ouvert de l'étude, les deux traitements sont considérés comme comparables sur ce paramètre.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un clinicien. Les éléments mentionnés proviennent de cette lettre et des cliniciens consultés par l'INESSS.

Actuellement, les patients atteints d'un CHC non résécable ou métastatique reçoivent du sorafenib en première intention si leur fonction hépatique est préservée et si leur statut de performance le leur permet. Les patients dont la maladie progresse sous sorafenib et dont le niveau de fonctionnement se maintient peuvent recevoir du régorafenib : cela s'applique à 10 à 20 % d'entre eux. Ceux qui présentent un mauvais statut de performance ou une fonction hépatique compromise se voient offrir les meilleurs soins de soutien.

Le lenvatinib constitue une option de traitement intéressante en première intention puisque les données démontrent qu'il est non inférieur au sorafenib pour la survie globale et qu'il procure un meilleur taux de réponse. De plus, ses effets indésirables peuvent être gérés. Il s'agit donc d'une autre option de traitement, en particulier pour les patients intolérants au sorafenib.

Pour les patients dont la maladie progresserait sous lenvatinib, il existe toutefois peu d'options de traitement. Certains cliniciens, y compris l'auteur de la lettre, sont d'avis qu'il serait raisonnable d'envisager le sorafenib si le statut de performance et la fonction hépatique du patient le permettent; le régorafenib pourrait alors être administré en troisième intention. D'autres cliniciens sont d'avis qu'en raison du mécanisme d'action similaire du lenvatinib et du sorafenib et de l'absence de données, il ne serait pas recommandé d'administrer le sorafenib à la suite du lenvatinib; ils privilégieraient plutôt l'usage du régorafenib en deuxième intention. Le choix des traitements subséquents à la suite d'une progression de la maladie sous lenvatinib constitue toutefois un enjeu pour les cliniciens en raison du peu de données disponibles. L'avis de conformité et l'indication de remboursement du régorafenib ne

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

permettent toutefois pas son usage à la suite d'un échec avec le lenvatinib (INESSS 2018). Les protocoles de recherche clinique restent une option de remplacement pour les patients dont la maladie progresse à la suite d'un traitement de première ou de deuxième intention. Par conséquent, la séquence de traitement à privilégier reste à définir chez les patients atteints d'un CHC localement avancé ou métastatique.

Perspective du patient
Pendant l'évaluation du lenvatinib, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupes de patients.

Besoin de santé
Le besoin de santé des patients atteints d'un CHC est élevé. Des traitements mieux tolérés et qui prolongent la survie sont requis. Actuellement, deux traitements sont disponibles, le sorafenib et le régorafenib. Le lenvatinib serait une option de traitement supplémentaire, en première intention du traitement chez les patients qui présentent un bon état de santé ainsi qu'une fonction hépatique non altérée. Cette nouvelle option est particulièrement intéressante pour les patients intolérants au sorafenib, chez qui elle comblerait un besoin de santé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du lenvatinib est démontrée pour le traitement de première intention du CHC non résécable.

Motifs de la position unanime

- Le lenvatinib est non inférieur au sorafenib quant à la survie globale. La borne de non-infériorité, bien que large, est similaire à celle utilisée dans d'autres études de non-infériorité pour ce type de cancer.
- Un gain de survie sans progression de 3,7 mois en faveur du lenvatinib comparativement au sorafenib est jugé cliniquement significatif.
- Malgré la forte proportion de patients asiatiques dans l'étude et le fait que ceux-ci semblent mieux répondre au traitement avec le lenvatinib que les patients caucasiens, les résultats sur l'ensemble de la population sont retenus. Les différences observées entre les populations occidentales et asiatiques pourraient s'expliquer par un déséquilibre des niveaux d'AFP, l'étiologie de la maladie et les traitements subséquents.
- Bien que les effets indésirables soient de nature différente, le profil d'innocuité du lenvatinib est jugé comparable à celui du sorafenib. Les effets indésirables peuvent être gérés par des diminutions de dose et par des traitements de soutien.
- La qualité de vie des patients qui reçoivent du lenvatinib ne semble pas différente de celle des patients traités au sorafenib.
- Le lenvatinib représente une nouvelle option de traitement de première intention qui pourrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie, particulièrement pour les patients intolérants au sorafenib.

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

Le prix de vente garanti d'une trousse de lenvatinib pour cinq jours de traitement, à une dose quotidienne de 4 mg, 8 mg ou de 12 mg, est respectivement de 162,86 $, 325,72 $ et 488,57 $. Le coût

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

d'un traitement pour 30 jours avec ce médicament varie de 1 955 $ à 2 932 $, selon que la dose quotidienne usuelle administrée est de 8 mg ou de 12 mg, respectivement. Il est inférieur à celui du sorafenib (5 522 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du lenvatinib comparativement au sorafenib pour le traitement en première intention des patients souffrant d'un CHC non résécable. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, qui représente un horizon à vie pour la totalité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude REFLECT. Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées au moyen d'une distribution paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensional* (EQ-5D) tirées de l'étude REFLECT;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments, de la prise en charge des effets indésirables et de la maladie ainsi que des soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts associés à la perte de productivité.

Sur la base de cette analyse, le lenvatinib est une stratégie [redacted] comparativement au sorafenib, c'est-à-dire qu'il est [redacted] efficace et [redacted] coûteux que son comparateur. Par ailleurs, la probabilité que le ratio soit inférieur ou égal à 50 000 $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) est de [redacted] %. Les analyses de sensibilité déterministes effectuées montrent également que le lenvatinib est une stratégie [redacted] par rapport au sorafenib.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- Survie globale : Le modèle pharmacoéconomique du fabricant génère un gain actualisé de survie globale d'environ [redacted] mois. L'INESSS ne peut retenir ce gain, car l'étude clinique REFLECT montre que le lenvatinib est non inférieur au sorafenib pour la survie globale. Ainsi, l'INESSS a effectué des modifications qui se traduisent par une absence de gain sur ce paramètre.
- Survie sans progression : L'extrapolation du fabricant repose entièrement sur une distribution paramétrique. L'INESSS est d'avis qu'il est préférable d'accorder plus de poids aux données observées dans l'étude REFLECT. Il utilise ainsi celles provenant des courbes de Kaplan-Meier, lesquelles sont complétées par une extrapolation reposant sur une approche semi-paramétrique pour les données à plus long terme.
- Traitements subséquents : Le fabricant estime qu'une proportion des patients ([redacted] %) qui reçoivent le sorafenib en première intention le prendraient à nouveau en deuxième intention. De même, une proportion des patients ([redacted] %) qui reçoivent le lenvatinib en première intention recevraient le sorafenib en deuxième intention. Dans ses analyses, l'INESSS suppose plutôt que seul le régorafenib serait administré suivant l'observation d'une progression de la maladie avec le sorafenib, car il est actuellement le seul médicament inscrit aux listes pour cette intention de

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

traitement. De plus, notamment en raison du mécanisme d'action similaire, il a supposé que le sorafenib ne serait pas administré après l'usage du lenvatinib.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le lenvatinib au sorafenib pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable (INESSS)

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[b]				
1. Survie globale	0,00	0,02	- 6 338	Dominant[a]
2. Survie sans progression	0,04	0,04	- 8 315	
3. Traitements subséquents	0,22	0,17	- 16 299	
4. Valeurs d'utilité[c]	0,22	0,18	- 4 339	
5. Horizon temporel[d]	0,18	0,15	- 5 127	
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3	0,00	0,02	- 20 647	Dominant[a,e]
BORNE INFÉRIEURE				
1+3	0,00	0,02	- 20 647	Dominant[a]
BORNE SUPÉRIEURE				
1+3+4+5	0,00	0,03	- 13 146	Dominant[a]
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 100 % que le ratio soit ≤ à 50 000 $/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Stratégie qui est plus efficace et moins coûteuse que son comparateur.
b D'autres modifications, de moindre importance, ont été effectuées par rapport au scénario de base du fabricant.
c Les bornes supérieures des intervalles de confiance à 95 % des valeurs d'utilité sont considérées.
d Un horizon temporel de 5 ans est retenu, sur la base que le carcinome hépatocellulaire est un cancer agressif.
e La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le lenvatinib, selon une perspective du MSSS, est dominant par rapport au sorafenib.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, il apparaît que le lenvatinib est une stratégie dominante par rapport au sorafenib, c'est-à-dire qu'il est plus efficace et moins coûteux. Selon les analyses de sensibilité effectuées, ce résultat est robuste.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement du lenvatinib pour le traitement de première intention des patients souffrant d'un CHC non résécable a été soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Incidence du cancer du foie	0,008 %	s. o.
Pourcentage de CHC	[redacted] %	s. o.
Proportion de CHC non résécables	[redacted] %	s. o.
Proportion de patients avec un stade avancé	[redacted] %	s. o.
Taux de croissance de la population	[redacted] %	s. o.
Nombre de patients admissibles au traitement (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	113, 114 et 115[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Distribution des parts de marché actuelles		
Sorafenib	[redacted] %	100 %
Études cliniques	[redacted] %	s. o.
Parts de marché du lenvatinib (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %
Provenance de ses parts de marché	Sorafenib	Sorafenib
FACTEURS QUI INFLUENT SUR LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Traitements subséquents	Non considérés	Considérés
Coût moyen de traitement par patient		
Lenvatinib	[redacted] $	21 284 $
Sorafenib	[redacted] $	33 040 $

CHC : Carcinome hépatocellulaire; s. o. Sans objet.

a Ce nombre de patients est estimé par projection à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour le sorafenib, ce dernier remboursé par le biais de la mesure du patient d'exception. Il est supposé que le remboursement du lenvatinib n'augmenterait pas le nombre de patients à traiter.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients au cours des trois prochaines années, des économies de [redacted] $ sont estimées sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié un ensemble de valeurs. Celles présentées ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de patients admissibles au traitement : Pour l'estimer, le fabricant utilise une approche épidémiologique. L'INESSS quant à lui l'estime à partir des statistiques de facturation du sorafenib à la RAMQ; ces données proviennent en majorité de la mesure du patient d'exception, car il a été récemment inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour cette indication. De plus, il est supposé que le remboursement du sorafenib n'augmenterait pas le nombre de patients à traiter. L'ensemble de ces modifications diminue les économies estimées.
- Parts de marché : Selon les experts, les parts de marché retenues par le fabricant seraient surestimées. En effet, puisque les cliniciens ont une certaine expérience avec le sorafenib, ce dernier constituant un standard de soins depuis de nombreuses années, le recours au lenvatinib se fera plus graduellement au fil du temps. Cela a pour effet de diminuer les économies estimées.
- Traitements subséquents : L'INESSS estime dans son analyse que le régorafenib serait administré comme traitement subséquent dans le cas d'une progression de la maladie avec le sorafenib. Cette modification augmente les économies estimées.
- Coût moyen de traitement : Le fabricant l'estime à partir de la durée médiane de traitement observée dans l'étude REFLECT. L'INESSS l'évalue plutôt à l'aide des données du temps de traitement provenant de l'analyse pharmacoéconomique. Ce changement augmente les économies engendrées par l'ajout d'une indication de paiement au lenvatinib.

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

Une limite importante à l'analyse a toutefois été identifiée. Le sorafenib est actuellement remboursé pour les patients avec un statut de performance de 0 à 2 selon l'ECOG. Cette information n'est pas systématiquement colligée par la RAMQ; il est donc impossible, à partir des statistiques de facturation, de stratifier ces patients en fonction de leur ECOG. Considérant que ces données sont utilisées comme proxy pour déterminer le nombre de patients avec un ECOG 0 ou 1 admissibles au lenvatinib, ce nombre serait vraisemblablement surestimé.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à Lenvima[MC] à la *Liste des médicaments* pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	736 588 $	1 101 227 $	1 582 721 $	3 420 536 $
Nombre de personnes	45	69	99	183[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	- 428 845 $	- 585 223 $	- 878 092 $	- 1 892 160 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[d]			- 1 419 048 $
	Sur 3 ans, économies les plus élevées[e]			- 2 365 273 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le total est fondé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des prises de parts de marché de 25 % du lenvatinib (30 %, 38 % et 53 %).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des prises de parts de marché de 25 % du lenvatinib (50 %, 63 % et 88 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 1,9 M$ seraient générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement au lenvatinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 183 patients seraient traités au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des aspects 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 Lenvima[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du CHC non résécable, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Le lenvatinib est non inférieur au sorafenib quant à la survie globale. De plus, la survie sans progression, le temps avant la progression et la réponse tumorale objective sont en faveur du lenvatinib.
- Bien que de nature différente, le profil d'innocuité du lenvatinib est jugé comparable à

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

celui du sorafenib.

- La qualité de vie des patients qui reçoivent du lenvatinib ne semble pas différente de celle des patients à qui on administre du sorafenib.
- Le lenvatinib représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie.
- Le lenvatinib est une stratégie efficiente comparativement au sorafenib.
- Des économies d'environ 1,9 M$ pourraient être engendrées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'ajout de cette indication de paiement.
- Bien que l'ajout de l'indication engendrerait des économies, et même si le lenvatinib a été jugé efficient par rapport au sorafenib, une recommandation conditionnelle à une atténuation du fardeau économique est de mise puisque le sorafenib n'avait pas été jugé efficient comparativement aux meilleurs soins de soutien (INESSS 2008).

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Lenvima^MC pour le traitement de première intention du CHC non résécable constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Nexavar^MC

Advenant une entente d'inscription pour Lenvima^MC, l'indication reconnue pour le paiement du sorafenib devrait être harmonisée pour prévenir l'usage du lenvatinib à la suite d'un échec du traitement au sorafenib en raison de l'absence de données probantes et de la similitude de leur mécanisme d'action. L'indication reconnue pour le paiement du sorafenib deviendrait la suivante :

- pour le traitement du carcinome hépatocellulaire de stade avancé chez les personnes :
  - dont la maladie a progressé suivant une chirurgie ou une thérapie locorégionale, à moins de ne pas y être admissible;
    et
  - dont la fonction hépatique est préservée, correspondant au stade Child-Pugh A;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Il est à noter que le sorafenib n'est pas autorisé à la suite d'un échec du lenvatinib si celui-ci a été administré pour le traitement du carcinome hépatocellulaire.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Block T, Mehta AS, London WT, et coll.** Hepatocellular carcinoma of the liver. Cancer Biomark 2010;9(1-6):375-83.
- **Cainap C, Qin S, Huang WT, et coll.** Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2015;33(2):172-9.
- **Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et coll.** Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009;10(1):25-34.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**: Statistiques canadiennes sur le cancer, 2017. In.: Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Nexavar[MC] – Carcinome hépatocellulaire avancé. Québec, Qc : INESSS; 2008. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=732&DemandePluginContro
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Stivarga[MC] – Carcinome hépatocellulaire avancé. Québec, Qc : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2018/Stivarga_2018_08.pdf
- **Johnson PJ, Qin S, Park JW, et coll**. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. J Clin Oncol;31(28):3517-24.
- **Kudo M, Finn RS, Qin S, et coll.** Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018;391(10126):1163-73.
- **Lencioni R, Llovet JM**. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2010;30(1):52-60.
- **Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et coll.** Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359(4):378-90.
- **Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et coll.** Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16018.

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

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

ONPATTRO[MC] – Polyneuropathie associée à l'amylose héréditaire de la transthyrétine (ATTRh)

Avis transmis à la ministre en août 2019

Marque de commerce : Onpattro
Dénomination commune : Patisiran
Fabricant : Alnylam
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 2 mg/ml (5 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 à la ministre d'inscrire Onpattro[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyneuropathie chez les patients atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine (ATTRh), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indications reconnues pour le paiement

♦ pour le traitement de la polyneuropathie chez les adultes atteints d'amylose héréditaire de la transthyrétine (ATTRh).

À l'instauration du traitement, la personne :

- doit avoir reçu une confirmation génétique de l'ATTRh;
  et
- doit présenter un score au Neuropathy Impairment Score (NIS) de 5 à 130 points;
  et
- doit avoir une condition ambulatoire qui correspond au stade 1 ou 2 sur l'échelle Functionnal Ambulation Performance (FAP) ou au stade 1, 2, 3a ou 3b sur l'échelle d'invalidité liée à la polyneuropathie (PND);
  et
- ne doit pas avoir une cardiomyopathie qui correspond à la classe III ou IV de la New York Heart Association (NYHA).

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 0,3 mg/kg de patisiran une fois toutes les 3 semaines, jusqu'à une dose maximale de 30 mg.

La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

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

Dans les demandes de poursuite du traitement, le médecin doit confirmer que son patient n'a pas atteint le stade 3 à l'échelle FAP ou le stade 4 à l'échelle PND. Le renouvellement ne sera pas autorisé en présence d'une maladie au stade FAP 3 ou PND 4.

À l'intention du public

Onpattro[MC] (patisiran) est un médicament utilisé pour le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (ATTRh). Il s'agit d'une maladie rare. Elle affecte principalement les nerfs et le cœur, mais également d'autres organes dont les yeux et les reins. Il s'agit d'une maladie chronique, progressive et mortelle qui est associée à une espérance de vie de 3 à 15 ans après le début des symptômes. Elle est due à l'anomalie d'un gène qui sert à fabriquer une protéine, la transthyrétine (TTR). Cette protéine entraîne le dépôt d'une substance appelée amyloïde dans les nerfs et d'autres organes, ce qui les empêche de bien fonctionner.

Les symptômes vont apparaître avec le temps lorsque les dépôts d'amyloïde sont en quantité suffisante pour nuire au fonctionnement d'un organe ou d'un système. Au début, les personnes atteintes peuvent présenter des engourdissements ou des sensations de brûlure aux extrémités de leurs membres. Le rythme cardiaque peut devenir irrégulier, trop rapide ou trop lent. D'autres symptômes fréquents sont la nausée, la diarrhée ou des problèmes de vision. Finalement, marcher ou accomplir des tâches quotidiennes est de plus en plus difficile et l'usage d'un fauteuil roulant devient nécessaire.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement qui guérit la maladie, et la prise en charge des symptômes nécessite le recours à plusieurs spécialistes.

Le patisiran entraîne une diminution de la quantité de protéine TTR produite par le foie, ce qui aide à réduire les symptômes de la maladie. Le patisiran est administré aux patients par perfusion intraveineuse toutes les trois semaines.

Les données provenant des études montrent que les personnes qui reçoivent ce médicament ont une meilleure qualité de vie et peuvent repousser le moment où les lésions nerveuses forcent le confinement à un fauteuil roulant. En effet, dans l'étude principale qui regroupait 225 adultes qui souffraient d'un stade précoce de la maladie avec une capacité de marcher préservée, il a été démontré que le patisiran est plus efficace que le placebo pour ralentir la progression des lésions aux nerfs causées par la maladie. Les effets indésirables de ce médicament sont jugés acceptables. Le patisiran pourrait répondre à un important besoin de santé non comblé chez les patients atteints d'ATTRh.

Le coût de traitement du patisiran est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie), lorsqu'il est comparé aux meilleurs soins de soutien, est lui aussi très élevé. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des trois prochaines années l'inscription du patisiran entraînerait des dépenses additionnelles d'environ [redacted] $ sur le budget des établissements de santé et de [redacted] $ sur celui de la RAMQ pour le traitement de 11 patients.

L'INESSS est conscient de l'importance de ralentir la progression de la maladie et de maintenir une bonne qualité de vie le plus longtemps possible. Par ailleurs, il est sensible au contexte particulier des maladies rares et reconnaît que les données pour ce médicament sont de bonne qualité et montrent une efficacité cliniquement significative. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des

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

recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Pour cette raison, l'INESSS recommande à la ministre de rembourser le patisiran à la condition que ce médicament soit inscrit aux listes à la section des médicaments d'exception et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le patisiran est un petit acide ribonucléique interférent (ARNsi) à double brin qui cible de façon spécifique tous les acides ribonucléiques messagers (ARNm) de la transthyrétine (TTR) mutante ou de type sauvage. Le patisiran est formulé en nanoparticules lipidiques pour être acheminé aux cellules du foie, qui sont la principale source de TTR dans la circulation. Grâce à un mécanisme naturel appelé interférence d'ARN (ARNi), le patisiran cause la dégradation catalytique de l'ARNm de la TTR dans le foie, ce qui entraîne une diminution du taux sérique de TTR. Par conséquent, une réduction des dépôts amyloïdes dans les tissus est attendue. Il est indiqué pour « le traitement de la polyneuropathie chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (ATTRh) ». Aucun traitement n'est inscrit sur les listes des médicaments pour cette indication. Il s'agit de la première évaluation d'Onpattro[MC] par l'INESSS. À noter que l'inotersen (Tegsedi[MC]), un autre traitement modificateur de la maladie, est présentement évalué par l'INESSS pour la même indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'ATTRh est une maladie dégénérative et rare qui représente l'une des principales formes d'amylose systémique. Il s'agit d'une maladie héréditaire transmise par mode autosomal dominant. Le diagnostic peut être établi par biopsie du tissu affecté ou par séquençage génétique. En l'absence de traitement, les symptômes évoluent jusqu'à la mort, généralement de 3 à 15 ans après le début de la présentation clinique. Il est difficile d'établir la prévalence de l'ATTRh au Canada puisqu'aucune étude n'a été conduite à cet effet. Toutefois, il existe des données provenant d'autres pays, dont les États-Unis et le Portugal, qui permettent d'en estimer la présence au Québec. Ainsi, l'estimation moyenne basée sur les données épidémiologiques est de 13 patients au Québec.

Cette maladie touche principalement le système nerveux et le cœur, mais aussi plus rarement les yeux et les reins. Elle est due à une mutation du gène TTR situé sur le chromosome 18. Ce gène sert à fabriquer une protéine, le plus souvent la TTR, qui transporte la thyroxine et le rétinol dans le sang. La grande majorité de la TTR est synthétisée par le foie, mais deux autres sources existent : les plexus choroïdes, qui produisent le liquide céphalorachidien, et la rétine. Plus de 100 mutations du gène de la TTR peuvent être responsables de la maladie. La mutation la plus répandue, Val30Met, est plus fréquente notamment au Portugal, en Suède, au Brésil et au Japon. Lorsque le gène est muté, la protéine fabriquée est mal repliée, donc déformée. Cette protéine anormale et ses dérivés se déposent sous forme de substance amyloïde toxique dans les tissus du système nerveux, du cœur et des reins, ce qui altère leurs fonctions. La majorité des mutations du TTR se manifestent par un phénotype clinique mixte impliquant des symptômes neurologiques et cardiaques. La présentation clinique peut différer chez les personnes qui ont la même mutation et parmi les membres d'une même famille.

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

L'âge de l'apparition de la maladie est très variable, soit de la deuxième à la neuvième décennie de la vie. Dans les zones non endémiques comme le Canada, les symptômes liés à la maladie ont tendance à apparaître à partir de 50 ans, et une prédominance masculine a été observée. Généralement, les patients présenteront, par exemple, des douleurs neuropathiques, un syndrome du canal carpien, des symptômes gastro-intestinaux, une perte de poids, des manifestations oculaires, de l'insuffisance rénale, des manifestations cardiaques telles de l'arythmie ou une cardiomyopathie. Finalement, marcher ou accomplir des tâches quotidiennes devient de plus en plus difficile et l'usage d'un fauteuil roulant peut devenir nécessaire. La maladie entraîne une mort prématurée, le plus souvent associée à des causes cardiovasculaires. Plusieurs classifications de la maladie sont possibles, dont le score *Functional ambulation performance* (FAP) et le score *Polyneuropathy Disability* (PND). Celle utilisée pour évaluer la mobilité des patients dans les études cliniques examinées dans ces travaux est celle du score PND qui décrit quatre stades progressifs de la maladie en fonction de la capacité locomotrice du patient :

- au stade 1, les patients présentent des troubles sensitifs avec une capacité de marche préservée;
- au stade 2, ils montrent des difficultés à la marche, mais qui s'effectue sans aide;
- au stade 3a, les patients marchent avec une aide;
- au stade 3b, les patients marchent avec deux aides;
- au stade 4, ils sont soit en fauteuil roulant, soit alités, avec une faiblesse généralisée et une aréflexie.

Il est à noter que le score FAP, quant à lui, ne comporte que trois stades. Néanmoins, les scores sont transposables d'une classification à l'autre entre le score FAP et PND. Par exemple, le stade 3 de l'échelle FAP correspond au stade 4 de l'échelle PND.

Traitement de la maladie

Au Canada, il n'existe à l'heure actuelle aucun médicament curatif ou modificateur de la maladie, et la prise en charge des symptômes constitue la base du traitement. Les options thérapeutiques actuelles pour traiter l'ATTRh sont donc limitées, mais la greffe hépatique est une option envisageable pour certains patients. Cette procédure chirurgicale est recommandée par le consensus d'experts européens chez les patients âgés de 50 ans ou moins au premier stade de la maladie. En effet, si elle est pratiquée tôt dans l'évolution de la maladie, il a été démontré que la greffe ralentissait la progression de la neuropathie et prolongeait la survie. Cependant, il existe plusieurs limitations à l'usage de cette procédure chirurgicale. En effet, la greffe n'élimine pas la progression du dépôt d'amyloïde, car la TTR de type sauvage, également pathologique, n'est pas inhibée. De plus, des cas de progression de la maladie et d'accélération du dépôt d'amyloïde ont été rapportés, en particulier chez les patients qui présentent des mutations non Val30Met. Parmi les autres limitations figurent la disponibilité restreinte des organes, la morbidité et la mortalité chirurgicale, le besoin d'immunosuppression à vie et le coût élevé de la greffe.

La transplantation cardiaque, avec ou sans greffe hépatique, peut être réalisée dans les cas d'ATTRh avec une atteinte cardiaque importante. Cependant, sans un nouveau foie, le cœur greffé restera exposé à la protéine amyloïde, car le foie du patient continuera à produire une TTR mutante susceptible de se déposer dans le greffon. La transplantation cardiaque en tant que stratégie de traitement de l'ATTRh présente les mêmes limites que la greffe hépatique, et plusieurs patients ne sont pas candidats en raison de leur âge avancé.

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

Il existe de nombreuses cibles potentielles pour des thérapies qui visent à corriger ou à atténuer l'anomalie génétique sous-jacente chez les patients porteurs de la maladie. Ces cibles comprennent des zones du foie, des yeux et du cerveau où des protéines mal repliées sont produites. Bien qu'il ne soit pas indiqué pour le traitement de l'ATTRh, l'usage du diflunisal, un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), pourrait empêcher la dissociation des protéines mal repliées en fibrilles amyloïdes. Toutefois, une étude clinique (Berk 2013) a montré un taux d'abandon important associé à un manque d'efficacité chez les personnes qui recevaient le diflunisal. Il existe un autre médicament, le tafamidis, une petite molécule, qui est un stabilisateur de la TTR. Il n'y a actuellement aucune ligne directrice clinique canadienne pour la prise en charge de l'ATTRh.

Deux traitements à base d'oligonucléotides distincts pour l'ATTRh sont présentement en cours d'évaluation à l'INESSS. En plus du patisiran, il y a l'inotersen (Tegsedi[MC]) qui est un oligonucléotide antisens (ASO). Les deux agents se lient à l'ARN cible pour inhiber les gènes et supprimer la production de protéines TTR mutantes et de type sauvage. Il est à noter que, même si les thérapies ASO et ARNsi inhibent l'expression du gène cible par l'appariement de bases, les thérapies ASO diffèrent des thérapies ARNsi par le mécanisme intracellulaire du silençage génique. En effet, l'approche des ASO utilise des oligonucléotides simple brin, conçus pour être exactement complémentaires de l'ARNm, pour provoquer la dégradation enzymatique de l'ARNm cible. Le patisiran, quant à lui, est un ARNsi à double brin qui cible de façon spécifique une séquence conservée génétiquement qui se trouve dans la région 3' non traduite de tous les ARNm de TTR mutante ou de type sauvage.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, celle d'Adams (2018), qui rapporte les résultats de l'étude principale APOLLO, de même que celle de Solomon (2019), qui présente les analyses de sous-groupes pour la sous-population cardiaque de cette même étude, ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. À celles-ci s'ajoute une affiche présentant les données intérimaires de l'étude de prolongation GLOBAL OLE des études de phases II et III combinées de González-Duarte (2018). L'INESSS a apprécié aussi une comparaison indirecte non publiée entre le patisiran et l'inotersen. Cependant, bien que la qualité méthodologique de cette comparaison soit jugée acceptable, elle n'a pas été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique puisque le comparateur utilisé n'est pas inscrit sur les listes des médicaments. Néanmoins, les données de cette comparaison indirecte ont été utilisées pour la section « Information complémentaire à la recommandation ».

L'étude APOLLO est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du patisiran par rapport à celles du placebo. Cette étude a été réalisée chez 225 adultes porteurs avérés d'une mutation du gène TTR. Les personnes admissibles devaient notamment avoir un score d'atteinte neuropathique (*Neuropathy Impairment Score*, NIS) se situant entre 5 et 130, un score PND ≤ 3b et des fonctions cardiaques, hépatiques et rénales jugées satisfaisantes. Les patients avec une atteinte cardiaque sévère ou qui avaient subi une greffe du foie étaient exclus. Ainsi, les patients associés à une classification de la New York Heart Association (NYHA) – insuffisance cardiaque de > 2 étaient exclus. Les patients ont été répartis selon un ratio 2:1 pour recevoir 0,3 mg/kg de patisiran ou un placebo par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines durant une période de 18 mois. Tous les patients de l'étude recevaient une prémédication constituée de dexaméthasone, d'acétaminophène et d'antihistaminiques avant chaque

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

injection. Le paramètre d'évaluation principal est la comparaison entre les groupes de la variation du score modifié d'atteinte neuropathique (*Modified Neurologic Impairment Score +7,* mNIS+7) entre le début et le 18e mois de l'étude. Le contrôle de l'erreur de type I pour la multiplicité des analyses est réalisé par un classement hiérarchique des paramètres secondaires avec une signification statistique pour un test bilatéral fixée à $p \leq 0,05$. Les principaux résultats sur l'efficacité, selon l'analyse sur la population en intention de traitement modifiée (mITT), sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude APOLLO (Adams 2018)

Paramètre d'évaluation	Patisiran (IC95 %) n = 148	Placebo (IC95 %) n = 77	Différence[a] ou RC (IC95 %) Valeur p
Variation du score mNIS+7[b,c,d] (point)	− 6,0 ± 1,7	28,0 ± 2,6	− 34,0 ± 3,0[a] (− 39,9 à − 28,1) p < 0,001
Variation du score Norfolk QOL-DN[b,c,e] (point)	− 6,7 ± 1,8	14,4 ± 2,7	− 21,1 ± 3,1[a] (− 27,2 à − 15,0) p < 0,001
Proportion de répondants selon une variation du score mNIS+7 < 0 point[d,f] (%)	56 (48 à 64)	4 (0 à 8)	39,9[g] [11,0 à 144,4] p < 0,001
Proportion de répondants selon une variation du score Norfolk QOL-DN < 0 point[e,f] (%)	51 (43 à 59)	10 (4 à 17)	10,0[g] [4,4 à 22,5]
Proportion de répondants selon une variation du score mNIS+7 < 10 points[d,f] (%)	74	14	nd

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RC : Rapport des cotes.

a Différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.

b Entre le début et le 18e mois de l'étude.

c Variation par rapport aux valeurs de base, exprimée selon la moyenne des moindres carrés.

d *Modified Neurologic Impairment Score* +7 (mNIS+7) : Score composite d'atteinte neurologique qui évalue l'atteinte motrice, sensorielle et autonome. Le score varie de 0 à 304 points. Plus le score est élevé et plus l'atteinte du patient est sévère.

e *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QOL-DN) : Questionnaire Norfolk sur la qualité de vie liée à la neuropathie diabétique [QOL-DN]). Il s'agit d'un questionnaire sur la qualité de vie standardisé conçu pour mesurer la perception des effets de la polyneuropathie par le patient. Le score varie de - 4 à 136 points. Plus le score est élevé et plus l'atteinte du patient est sévère.

f Pour déterminer la proportion, le dénominateur est le nombre total de patients, y compris les patients pour lesquels des données sont manquantes.

g Rapport des cotes.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- L'étude inclut un nombre suffisant de sujets, surtout en considérant qu'il s'agit d'une maladie rare.
- À l'entrée dans l'étude, l'âge médian des patients est de 62 ans, la majorité est de sexe masculin (74 %), 25 % des patients sont atteints d'une maladie de stade PND 1, 28 % de stade PND 2, 28 % de stade PND 3a et 17 % de stade PND 3b, 49 % des patients présentent une insuffisance cardiaque de classe NYHA I et 50 % de classe II. Environ la moitié des patients (56 %) satisfont aux

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

critères prédéfinis d'atteinte cardiaque – définie par une paroi ventriculaire gauche (VG) de ≥ 13 mm d'épaisseur, sans antécédents d'hypertension ou de valvulopathie aortique. La population de l'étude semble représentative de la population à traiter au Québec.

- L'absence d'une stratification de la répartition aléatoire pour la sous-population cardiaque représente une limite. Néanmoins, la répartition aléatoire est jugée acceptable dans l'ensemble, et le double insu est respecté.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat puisqu'il n'y a présentement aucun médicament inscrit pour le traitement de l'ATTRh. Cependant, bien que l'utilisation d'une prémédication dans le groupe placebo soit acceptable pour l'étude, le groupe placebo ne représente pas une population standard de patients atteints d'ATTRh si on considère qu'ils reçoivent une prémédication qui inclut notamment des corticostéroïdes, qui ne sont pas des traitements standards de la polyneuropathie chez les patients atteints d'ATTRh.
- Le paramètre principal de l'étude est jugé pertinent puisqu'il couvre plusieurs aspects des atteintes neurologiques de la maladie, notamment les atteintes motrice, sensorielle et autonome.
- Le paramètre secondaire principal *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QOL-DN) est aussi jugé pertinent comme mesure de résultats déclarée par le patient. En effet, il s'agit d'un score validé de qualité de vie.
- La hiérarchie des paramètres secondaires pour la multiplicité des analyses, l'imputation des données manquantes et les analyses sur la population mITT sont appropriées.
- Les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes, à l'exception des quatre caractéristiques suivantes :
  - Une proportion plus importante de patients d'origine asiatique est présente dans le groupe placebo (32 %) comparativement à 18 % dans le groupe patisiran. La proportion de patients caucasiens est plus importante quant à elle dans le groupe patisiran (76 %) comparativement à 65 % dans le groupe placebo.
  - Une proportion plus importante de patients avec la mutation Val30Met est présente dans le groupe placebo (52 %) comparativement à 38 % dans le groupe traitement.
  - Une proportion plus importante de patients de la sous-population cardiaque est présente dans le groupe traitement (61 %) comparativement à 47 % dans le groupe placebo.
  - Une proportion plus importante de patients nord-américains est présente dans le groupe traitement (25 %) comparativement à 13 % dans le groupe placebo.

  Néanmoins, l'incertitude à propos des différences entre les groupes est atténuée par les résultats des diverses analyses de sous-groupe qui appuient unanimement les conclusions de l'étude en faveur du patisiran.
- Le nombre important et le déséquilibre d'abandons de traitement entre les groupes représentent une limite (7,4 % contre 37,7 % respectivement pour le groupe patisiran et placebo). En effet, la proportion d'abandons dans le groupe placebo excède la limite théorique de 20 %. Cependant, les abandons de traitements sont détaillés et ils sont liés majoritairement au manque d'efficacité dans le groupe placebo. Bien qu'un biais d'attrition ne puisse être écarté, le taux d'abandons est jugé acceptable et l'interprétation des résultats n'est pas grandement altérée.
- Les données ne permettent pas d'apprécier l'effet du traitement sur la survenue de symptômes associés à des stades plus avancés de la maladie (PND > 3) et chez les patients avec une cardiomyopathie sévère (NYHA > 2).

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

Le renversement de la progression vers une amélioration du score mNIS+7 est inattendu dans le contexte de la maladie et représente une donnée cliniquement significative en faveur du patisiran. De plus, bien que la différence minimale cliniquement significative ne soit pas bien établie pour le score mNIS+7, l'INESSS juge que la différence observée entre les groupes après 18 mois est significative compte tenu de son ampleur. La différence de la proportion de patients sans progression pour le score mNIS+7 entre les groupes est aussi jugée très évocatrice cliniquement (56 % contre 4 %). En outre, tous les paramètres évalués, y compris celui de la qualité de vie, sont en faveur du patisiran, et ils sont dans l'ensemble assez complets pour couvrir la majorité des aspects les plus notoires de la maladie.

Données préliminaires de l'affiche González-Duarte de l'étude de prolongation GLOBAL OLE

Les patients qui ont terminé l'étude de phase II (OLE, ALN-TTR-003, n = 25) ou l'étude de phase III (APOLLO, n = 186) pouvaient intégrer une étude ouverte de prolongation d'une durée de cinq ans. Au cours de celle-ci, tous les patients ont reçu le patisiran. Les résultats d'une analyse intermédiaire à 12 mois de cette étude de prolongation sont présentés. Ceux-ci montrent une stabilisation de la neuropathie et une amélioration de la qualité de vie plus importantes dans le groupe qui a continué le patisiran comparativement à celui qui a transféré à ce traitement. Les bénéfices observés dans le groupe qui a reçu le patisiran semblent se maintenir après 30 mois. Les résultats montrent que les patients transférés pour recevoir le patisiran ont bien répondu au traitement, mais dans une moindre mesure que ceux qui en ont bénéficié plus longtemps et plus tôt. Néanmoins, il est difficile de tirer des conclusions de cette étude de prolongation puisque les données sont incomplètes et fragmentaires et que de nombreux patients de la phase de prolongation n'avaient pas encore complété les 52 semaines de traitement au moment de compiler les résultats, ce qui a pour effet d'augmenter le niveau d'incertitude.

Innocuité

En ce qui concerne l'innocuité, la fréquence des événements indésirables graves était similaire entre les groupes. Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement se sont produits plus fréquemment avec le placebo (14 %) qu'avec le patisiran (5 %). Les décès survenus durant l'étude sont plus fréquents dans le groupe placebo comparativement au groupe patisiran (six patients [8 %] et sept patients [5 %], respectivement). Même si, selon les investigateurs les décès sont principalement de nature cardiovasculaire, qu'ils concordent avec ceux attendus chez les patients atteints d'ATTRh et ne sont pas associés au traitement, il semble y avoir un déséquilibre entre les deux groupes relativement aux causes des décès. En effet, contrairement au groupe placebo où aucun décès n'est associé à une cause cardiovasculaire, tous les décès des patients qui recevaient le patisiran dans l'étude APOLLO sont associés à une telle cause. Quoique ce constat représente une préoccupation, celle-ci est atténuée par le fait que la mortalité est plus faible dans le groupe patisiran, qu'elle n'est pas supérieure au taux de mortalité attendu pour une population similaire de patients atteints d'ATTRh et que, bien qu'il ne s'agisse pas de la cause principale du décès, des troubles cardiovasculaires étaient aussi impliqués dans certains des décès du groupe placebo. De plus, l'incidence d'événements indésirables cardiaques était similaire dans les deux groupes.

Par ailleurs, les effets indésirables survenus plus fréquemment avec le patisiran qu'avec le placebo incluent notamment l'œdème périphérique (30 % contre 22 %) et les réactions liées à la perfusion (19 % contre 9 %). Ceux-ci étaient tous d'intensité légère ou modérée. Aucune modification cliniquement significative des valeurs de laboratoire associées au patisiran, y compris la numération plaquettaire et

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

les indicateurs de la fonction hépatique ou rénale, n'a été observée au cours de l'essai. Globalement, le patisiran est bien toléré et possède un profil d'innocuité jugé sécuritaire. Cependant, l'horizon temporel de l'étude ne permet pas de bien capter les risques d'effets secondaires à long terme, notamment ceux associés aux corticostéroïdes à haute dose de la prémédication. Parmi les effets secondaires d'importance associés aux corticostéroïdes, plusieurs pourraient avoir un impact significatif (hausse de la pression artérielle, intolérance au glucose, etc.). Pour ces raisons, un suivi étroit du profil d'innocuité à long terme est recommandé.

Les résultats de la phase de prolongation n'ont mis en évidence aucun nouveau problème d'innocuité, et le profil d'innocuité observé est similaire à celui de l'étude APOLLO.

L'étude de Solomon est une étude de sous-groupe de l'étude APOLLO. Elle a pour but d'évaluer les effets du patisiran sur la structure et le fonctionnement du cœur chez la sous-population qui présente des signes d'atteinte amyloïde cardiaque. Cette étude a été réalisée sur 126 patients (56 %) qui ont participé à l'étude APOLLO et qui présentaient une atteinte cardiaque. De nombreux paramètres cardiaques ont été évalués, et aucun n'était défini comme le paramètre principal. Parmi ceux-ci, il y a le bilan cardiaque par échocardiographie (paramètres structuraux), le taux sérique de troponine I et le taux sérique de propeptide N-terminal du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP).

Les principaux résultats obtenus sont les suivants : le patisiran réduit le NT-proBNP par rapport au placebo. À 9 mois, le ratio du facteur multiplicatif (*ratio of fold-change*) patisiran/placebo est de 0,63 (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : 0,50 à 0,80, $p < 0,001$), ce qui équivaut à une réduction de la concentration de NT-proBNP de 47 %. À 18 mois, ce ratio est de 0,45 (IC95 %: 0,34 à 0,59, $p < 0,001$), ce qui équivaut à une réduction de 55 %. Cette étude présente plusieurs limites, notamment le déséquilibre de la sous-population cardiaque entre les groupes, le caractère exploratoire de tous les paramètres évalués, l'absence d'une correction pour la multiplicité des analyses et le biais d'attrition qu'engendre la proportion élevée de données manquantes qui excède 20 % pour de nombreuses analyses. Néanmoins, bien que la robustesse de la preuve soit faible, les résultats semblent compatibles avec l'efficacité du patisiran pour la sous-population cardiaque. Cependant, il n'est pas possible de tirer des conclusions ni d'apprécier l'ampleur de l'effet du patisiran chez cette sous-population.

Perspective du clinicien

Consultation avec l'ACMTS

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent d'une consultation pancanadienne de médecins spécialistes, menée conjointement par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et l'INESSS. L'information recueillie a permis d'en savoir plus sur la maladie, sur les limites propres à chaque mesure d'évaluation ainsi que sur les traitements. Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens qui ont participé à la consultation pancanadienne sont :

- L'ATTRh est une maladie rare, souvent sous-diagnostiquée.
- Il existe des besoins importants non satisfaits avec les traitements actuellement disponibles au Canada.
- Certains patients, non ambulants ou greffés hépatiques, qui n'ont pas été inclus dans les études cliniques pourraient bénéficier des nouveaux traitements inhibiteurs de l'ARN. Cependant, les patients porteurs d'une mutation du gène TTR, mais non symptomatiques, ne devraient pas être

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

traités puisque la majorité de ceux-ci ne développeront pas la maladie. Quant aux patients atteints d'une maladie cardiaque en phase terminale ou ceux en soins palliatifs, ils ne seraient pas admissibles à recevoir ces traitements.

- Les scores de conduction nerveuse ne permettent pas de bien évaluer les capacités physiques de tous les patients. Le score mNIS+7 n'est pas utilisé en pratique clinique et il peut nécessiter des ressources importantes, mais certaines de ses composantes sont employées pour évaluer l'état du patient. L'efficacité d'un traitement ne peut relever uniquement du résultat d'un test ou d'une seule mesure. Il est nécessaire d'effectuer des mesures répétées et de se servir de plusieurs types d'évaluation, car aucune ne tient compte de tous les aspects de la maladie. L'évaluation de la qualité de vie joue un rôle important dans le suivi du traitement.
- Une réponse cliniquement significative au traitement pourrait être considérée comme une amélioration des symptômes ou une stabilisation de l'atteinte neurologique évaluée cliniquement.
- En général, une réévaluation tous les six mois représente une fréquence adéquate pour juger de l'efficacité de ces nouveaux traitements.
- Les nouveaux traitements comblent un important besoin de santé. Les experts estiment qu'il serait préférable de laisser la décision d'amorcer ou de cesser un traitement inhibiteur de l'ARN au neurologue traitant. Ces nouveaux traitements devraient faire l'objet d'une supervision par des spécialistes (cardiologue, neurologue) qui pratiquent dans des centres désignés. Les lacunes repérées dans les données cliniques pourraient potentiellement être corrigées grâce à la collecte de données supplémentaires.
- Advenant l'inscription des traitements ciblant l'ARNm pour les patients atteints de polyneuropathie associée à l'ATTRh, ils seront vraisemblablement administrés en première intention. Il est attendu que la greffe du foie ne sera réalisée qu'en dernier recours, après l'échec des autres traitements disponibles.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation du patisiran, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

Besoin de santé

Les patients atteints de polyneuropathie associée à l'ATTRh souffrent de symptômes chroniques invalidants qui sapent progressivement leur capacité d'accomplir les activités de la vie quotidienne. Cette maladie mène à une invalidité progressive et irréversible qui compromet sérieusement la qualité de vie des patients, et, ultimement, conduit à une mort prématurée.

Les options de traitement de l'ATTRh appartiennent à deux catégories : les traitements symptomatiques et les traitements modificateurs ou stabilisateurs de la maladie. Peu d'options de traitement contre l'ATTRh sont disponibles au Canada. Bien que plusieurs thérapies soient en cours de développement, aucune option thérapeutique n'est actuellement inscrite sur les listes des médicaments spécifiquement pour le traitement de l'ATTRh. Avant 2018, les meilleurs soins de soutien constituaient le pilier du traitement, mais leur efficacité était limitée puisqu'ils comprenaient des mesures ciblant certains symptômes précis plutôt que la cause sous-jacente de la maladie.

L'ampleur du fardeau de la maladie est grande et il existe un besoin de santé important non comblé. Par rapport aux meilleurs soins de soutien, le nouveau traitement permet de prévenir la dégradation de

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

l'état de santé et de la qualité de vie des patients. En effet, le principal besoin de santé est d'arrêter la progression de la maladie et, si possible, de renverser les symptômes. De plus, les symptômes neurologiques et cardiaques sont les manifestations prioritaires de la maladie à contrôler. Le patisiran, en stabilisant et même en permettant la régression de la maladie des patients atteints de polyneuropathie associée à l'ATTRh, pourrait avoir un effet important sur la vie des patients, des aidants naturels et des familles.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de patisiran est démontrée pour le traitement de la polyneuropathie associée à l'ATTRh.

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et de bonne qualité.
- Les résultats sur la variation du score mNIS+7 et du score Norfolk QOL-DN démontrent que le patisiran stabilise la progression de la neuropathie et améliore la qualité de vie des patients comparativement au placebo. De plus, le patisiran a permis de réduire les symptômes de polyneuropathie chez de nombreux patients.
- Les résultats préliminaires et parcellaires d'une étude de prolongation semblent montrer que l'effet du patisiran se maintient jusqu'à 30 mois.
- Globalement, le patisiran est bien toléré et possède un profil d'innocuité jugé sécuritaire.
- L'ampleur du besoin de santé est importante et les alternatives de traitement actuellement disponibles sont limitées. Le patisiran répond aux principaux besoins de santé des patients atteints d'ATTRh considérant que son efficacité est jugée cliniquement significative et que le niveau d'incertitude de la preuve est acceptable.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 10 mg de patisiran est de 13 022,02 $. En considérant une administration toutes les trois semaines, à raison de 0,3 mg/kg, le coût annuel du traitement est de [redacted] $ la première année et de [redacted] $ les suivantes. Ces coûts sont calculés pour une personne de 70 kg et les pertes de médicament sont considérées selon la durée de la stabilité.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du patisiran comparativement à l'inotersen et aux meilleurs soins de soutien pour le traitement des adultes atteints d'une polyneuropathie associée à l'ATTRh. Considérant que l'inotersen n'est pas inscrit sur les listes, l'INESSS considère que les meilleurs soins de soutien constituent le comparateur le plus adéquat. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie en la décortiquant en 15 états de santé : soit 12 états de santé selon les 6 scores possibles de l'échelle PND et l'atteinte ou non d'une concentration en NT-proBNP inférieure à 3 000 pg/ml, 2 états de santé associés à la greffe hépatique et enfin, le décès;
- est réalisée selon un horizon temporel de 20 ans, ce qui représente un horizon à vie pour la grande majorité des patients;

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

- s'appuie notamment sur les données cliniques de l'étude APOLLO et de sa prolongation, ainsi que sur celles de l'étude de Kristen (2017) pour le risque de mortalité selon l'atteinte ou non du seuil de 3 000 pg/ml pour la concentration en NT-proBNP;
- inclut des valeurs d'utilité provenant d'une analyse de régression basée sur les données obtenues avec le questionnaire *EuroQol Group 5-Dimension* (EQ-5D) chez les participants de l'étude APOLLO;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs des traitements et de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie (plus précisément concernant les atteintes sensorimotrices, gastro-intestinales, cardiaques, rénales et oculaires), de la gestion de ses effets indésirables, de la greffe hépatique et de son suivi ainsi que des soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité des patients et de leurs proches aidants.

Son ratio coût-utilité incrémental s'établit à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] $/QALY gagné à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Des éléments qui ont un impact sur l'estimation du ratio coût-utilité incrémental ont été relevés et, parmi les modifications apportées, notons les suivantes :

- Imputation des données manquantes : Les probabilités de transition entre les états de santé ont été déterminées à partir des données individuelles des patients de l'étude APOLLO; les valeurs manquantes n'ont toutefois pas été considérées dans l'analyse de base du fabricant. Compte tenu du nombre significatif de ces valeurs (7 % pour patisiran et 32 % pour les meilleurs soins de soutien), l'ampleur de l'effet du patisiran pourrait être modifiée selon la méthode d'imputation utilisée. C'est pourquoi l'INESSS a testé différentes méthodes dans son analyse.
- Efficacité après 18 mois : Le fabricant émet l'hypothèse, à partir des données de l'étude APOLLO, que l'effet du patisiran observé à 18 mois pourrait se maintenir tout au long de l'horizon temporel du modèle. Bien que les experts consultés soient d'avis que la perte de bénéfices à long terme est peu probable, sur la base des données préliminaires à long terme évaluées, elle demeure possible; l'ampleur est toutefois difficile à évaluer en l'absence de données. C'est pourquoi l'INESSS a testé l'absence d'amélioration sur l'échelle PND et la possibilité de passer à un seuil de NT-proBNP inférieur à 3 000 pg/ml après 18 mois pour les patients qui reçoivent le patisiran.
- Valeurs d'utilité liées aux traitements : Selon le fabricant, pour un état de santé donné, les patients traités avec le patisiran voient leur valeur d'utilité augmenter dans le temps alors que ceux qui reçoivent les meilleurs soins de soutien voient la leur diminuer. Cette hypothèse se base sur une analyse de régression, réalisée en fonction du temps et du traitement reçu, à partir des données obtenues avec le questionnaire EQ-5D. Bien que cette approche puisse générer un double compte des bénéfices, compte tenu de l'avantage du patisiran en lien avec les changements observés dans la progression de la maladie, les cliniciens consultés soutiennent qu'il existe une certaine plausibilité clinique à cette hypothèse. Cela s'explique notamment par le fait que les états de santé modélisés sont liés précisément aux atteintes sensorimotrices et cardiaques alors que le patient peut, en pratique, expérimenter un éventail de manifestations

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

connexes, telles que gastro-intestinales et oculaires. C'est pourquoi ce paramètre a fait l'objet d'une analyse de sensibilité.

- Coût de traitement du patisiran : Le fabricant l'a calculé à partir du nombre moyen de fioles pondéré par le poids des patients de l'étude APOLLO. Toutefois, selon les experts consultés, il n'y a pas de raison de croire que les patients atteints d'une polyneuropathie de stade 1, 2 ou 3 sur l'échelle PND (correspondant au stade 1 ou 2 sur l'échelle FAP) auraient un poids différent de celui de la population générale. Le coût du traitement a ainsi été calculé pour un poids moyen de 70 kg, soit le poids corporel conventionnel utilisé par l'INESSS, en considérant les pertes de médicament.
- Coût par état de santé : Le fabricant émet l'hypothèse que l'utilisation des ressources en santé des patients traités avec le patisiran serait significativement réduite comparativement à ceux qui reçoivent les meilleurs soins de soutien. Cette hypothèse se base sur les résultats d'un panel de Delphi réalisé en Angleterre auprès de cliniciens. Toutefois, l'INESSS estime que cette approche génère potentiellement un double comptage des bénéfices, compte tenu de la diminution attendue de l'usage des ressources en santé découlant des changements favorables observés avec le patisiran sur la progression de la maladie. Pour cette raison, et puisqu'il n'y a pas de données probantes en appui à cette hypothèse, la réduction des coûts par état de santé a été retirée.
- Pertes de productivité : Des pertes de productivité pour les patients sont considérées seulement pour l'état de santé PND de stade 4. Selon les experts consultés, des pertes de productivité pour les patients devraient être considérées plus tôt, soit dès le stade 2, compte tenu de la dégénérescence rapide de l'état des patients, qui se manifeste notamment par des atteintes sur le plan de la motricité dès ce stade de la maladie. L'INESSS a ainsi intégré des pertes de productivité croissantes en fonction de l'évolution de la maladie.

Une limite à l'analyse a de plus été relevée. Le modèle considère qu'un patient qui reçoit un traitement avec le patisiran continuerait à le recevoir malgré l'atteinte d'un score de 4 sur l'échelle PND. Or, étant donné que ces patients étaient exclus des études, l'indication de paiement proposée par l'INESSS ne permettrait pas à un patient qui a atteint ce score de continuer à le recevoir. L'effet de cette limite sur les résultats est incertain.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le patisiran aux meilleurs soins de soutien pour le traitement de la polyneuropathie associée à l'amylose héréditaire à transthyrétine

Perspective sociétale	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût ($)	RCUI ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Imputation des données manquantes				
a. Détérioration (patisiran et MSS)	1,69	5,96	4 645 173	779 350
b. Détérioration (patisiran) et stabilisation (MSS)	1,55	5,55	4 828 167	870 151
2. Efficacité après 18 mois	1,50	5,62	4 727 345	841 605
3. Valeurs d'utilité liées aux traitements	1,67	2,80	4 795 976	1 711 984
4. Coût de traitement du patisiran	1,68	5,95	6 263 061	1 052 470
5. Coût par état de santé	1,68	5,94	4 983 039	839 146
6. Pertes de productivité	1,68	5,96	4 792 182	804 574
SCÉNARIO DE BASE				
3+4+5+6	1,67	2,78	6 432 949	2 311 547[b]
BORNE INFÉRIEURE				
1a+4+5+6	1,69	5,94	6 315 316	1 062 509
BORNE SUPÉRIEURE				
1b+2+3+4+5+6	1,34	2,08	6 368 972	3 058 443
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit ≤ à 100 000 $/QALY gagné.			

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

a D'autres modifications, plus mineures, ont été effectuées par rapport au scénario de base du fabricant.

b La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de 2 311 547 $/QALY gagné. Notons que le coût de traitement avec ce médicament est jugé très important; considérant ce scénario de base, le coût moyen non actualisé du patisiran par patient serait de 7,8 M$, et ce, pour 2 années de vie gagnée non actualisées par rapport à ceux qui ont reçu les meilleurs soins de soutien. Par ailleurs, selon les analyses de sensibilité effectuées, le ratio coût-utilité incrémental pourrait varier de 1 062 509 $/QALY gagné à 3 058 443 $/QALY gagné.

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

L'ATTRh a des répercussions sur la vie des patients et sur la société, en partie parce que la maladie entraîne une perte de productivité significative. Plusieurs études ont rapporté l'effet de l'ATTRh sur la productivité au travail, avec un taux de chômage qui augmente à mesure que la maladie progresse. L'ATTRh est également associée à des niveaux importants de prise en charge médicale, même aux premiers stades de la maladie, et elle impose un fardeau à l'entourage de la personne atteinte. Il est attendu que l'inscription de traitements qui ciblent l'évolution de l'ATTRh aura un impact significatif sur l'ensemble des soins entourant la maladie, y compris les effets sur le dépistage des patients affectés, la sensibilisation des cliniciens et la diffusion de la compréhension de la maladie, ce qui pourrait modifier

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

la manière dont les patients sont pris en charge. En ce sens, advenant l'inscription d'un tel traitement, il est attendu que la prévalence de cas diagnostiqués augmentera.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement du patisiran pour le traitement des personnes atteintes d'une polyneuropathie associée à l'ATTRh. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Taux de prévalence de l'ATTRh (par million de personnes)	1,48	1,48
Proportion de patients de stade 1 ou 2 sur l'échelle FAP	s. o.	85 %
Taux de diagnostic	s. o.	Croissant
Proportion de personnes assurées RAMQ	[redacted] %	55,6 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	8, 10 et 11
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché des comparateurs (3 ans)		
Inotersen	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	0 %
MSS	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	100 %
Parts de marché de patisiran (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	100 %
Provenance des parts de marché	Inotersen : [redacted] %	MSS : 100 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût pour trois ans de traitement avec le patisiran	[redacted] $	[redacted] $

ATTRh : Amylose héréditaire à transthyrétine; FAP : *Functional ambulation performance*; MSS : Meilleurs soins de soutien; s. o. : Sans objet.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié un ensemble de valeurs et celles présentées ci-après ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patients de stade 1 ou 2 sur l'échelle FAP : Selon l'indication proposée pour le paiement du patisiran, seules les personnes atteintes d'une polyneuropathie de stade 1 ou 2 sur l'échelle FAP pourraient le recevoir; selon les experts consultés, cette proportion serait d'environ 85 %. Cette restriction touchant la population diminue les coûts estimés.
- Taux de diagnostic : Selon les experts consultés, l'ATTRh serait actuellement sous-diagnostiquée au Québec. L'arrivée de nouveaux traitements tels que le patisiran résulterait en une augmentation du diagnostic de la maladie au cours de la première année suivant son inscription. Il convient toutefois de noter que, au-delà de la première année, l'augmentation s'atténuerait graduellement. Cette modification accroît les coûts estimés.
- Parts de marché des comparateurs : Le fabricant considère dans son analyse que des patients recevraient déjà l'inotersen. Toutefois, étant donné qu'il n'est pas inscrit sur les listes, l'INESSS

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

considère plutôt que tous les patients recevraient actuellement les meilleurs soins de soutien. Ce changement a un impact important puisqu'il transforme les économies en coûts.

- Parts de marché du patisiran : Selon les experts consultés, compte tenu du besoin de santé important dans associé à cette maladie, toutes les personnes atteintes d'une polyneuropathie de stade 1, 2 ou 3 sur l'échelle PND recevront le produit. Ce changement se traduit par une augmentation des coûts estimés.
- Coût de traitement : Le fabricant s'est basé sur le nombre moyen de fioles pondéré par le poids des patients de l'étude APOLLO, qui était en moyenne de [redacted] kg. Toutefois, selon les experts consultés, il n'y a pas de raison de croire que les patients atteints de cette condition auraient un poids différent de celui de la population générale. Le coût du traitement a ainsi été calculé pour un poids de 70 kg et il tient compte des pertes de médicament. Ce changement se traduit par une augmentation des coûts estimés.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Onpattro[MC] à la *Liste des médicaments* pour le traitement de la polyneuropathie associée à l'amylose héréditaire à transthyrétine (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
RAMQ[b]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Total	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de personnes	8	10	11	11[c]
IMPACT NET				
Établissements[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
RAMQ[d]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Total	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[e]			[redacted] $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[f]			[redacted] $

FAP : *Functional ambulation performance*.

a Compte tenu de l'administration intraveineuse du patisiran associée à une prémédication, les experts consultés sont d'avis que les premières doses seraient vraisemblablement données dans un établissement de santé. Ainsi, les estimations tiennent compte du fait que les trois premières injections du patisiran seront administrées en milieu hospitalier pour un total de 14 patients la première année, de 3 la deuxième année et de 2 la troisième année.

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

c Le nombre total 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 proportion plus faible de patients des stades 1, 2 ou 3 sur l'échelle PND (80 %).

f Les estimations tiennent compte de l'estimation la plus élevée du taux de prévalence de l'amylose héréditaire à transthyrétine au Canada selon l'étude de Schmidt (7,52 cas par million de personnes), permettant ainsi le traitement de 46 personnes sur 3 ans.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de [redacted] $ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé et de [redacted] $ à celui de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription du patisiran. De fait, bien qu'une incertitude existe quant au lieu d'administration du produit, compte tenu de l'administration d'une prémédication avec le patisiran, les experts consultés sont d'avis que les premières doses seraient vraisemblablement données dans un établissement de santé. Ainsi, les estimations tiennent compte du fait que les trois premières injections de patisiran seront administrées en milieu hospitalier.

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

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

L'inscription du patisiran, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à [redacted] $ pour le traitement d'environ 10 personnes. Pour mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité peut représenter des sommes qui pourraient être investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer pour permettre l'inscription du médicament.

Coût d'opportunité lié à l'inscription du patisiran – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de [redacted] $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de la polyneuropathie associée à l'ATTRh	[redacted] $ en coût additionnel moyen par patient	10 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 $/heure	[redacted] heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 $/place	[redacted] places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	[redacted] lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 $/jour	[redacted] jours

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont unanimement d'avis d'inscrire Onpattro[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyneuropathie associée à l'amylose héréditaire à transthyrétine chez l'adulte, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats démontrent que le patisiran stabilise la progression de la neuropathie, permet de réduire les symptômes chez certains patients et améliore la qualité de vie des patients comparativement au placebo.
- Les résultats préliminaires et parcellaires d'une étude de prolongation semblent montrer que l'effet du patisiran se maintient jusqu'à 30 mois.
- Étant donné que les études excluent les patients avec un stade 3 à l'échelle FAP ou le stade 4 de l'échelle PND et les patients dont la cardiomyopathie correspond aux classes III ou IV de la New York Heart Association (NYHA), l'Institut juge que le critère de remboursement devrait exclure les patients à des stades plus avancés de la maladie et chez les patients avec une cardiomyopathie sévère considérant qu'aucune donnée ne démontre l'efficacité du patisiran chez ces patients.

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

- Le profil d'innocuité du patisiran est jugé sécuritaire.
- Le patisiran pourrait combler un important besoin de santé, car il modifie le cours de la maladie.
- Comparativement aux meilleurs soins de soutien, le ratio coût-utilité incrémental du patisiran est jugé très élevé, ce qui en fait une option non efficiente.
- Le patisiran est un médicament très coûteux. Son usage engendrerait sur le budget des établissements de santé des coûts de l'ordre de [redacted] $ et sur le budget de la RAMQ des coûts de l'ordre de [redacted] $ au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 11 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription du patisiran pour le traitement de la polyneuropathie chez les patients adultes atteints d'ATTRh constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participe de façon importante à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses soumises, chaque baisse de 1 % du prix du patisiran réduit d'environ 39 944 $/QALY gagné le ratio coût-utilité incrémental et de [redacted] $ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- Malgré les modifications apportées aux modèles pharmacoéconomiques du patisiran et de l'inotersen (INESSS 2019) et la présence d'un comparateur commun (meilleurs soins de soutien), les différences structurelles relevées entre ces deux modèles ne permettent pas de comparer naïvement leur ratio coût-utilité incrémental pour tenter de dégager, à titre exploratoire, l'efficience de l'un par rapport à l'autre. Ces différences portent notamment sur : 1) le nombre d'états de santé retenus pour simuler l'évolution de la maladie et l'effet du traitement, 2) les sources de données à partir desquelles sont issues les probabilités de transition, 3) la considération d'un taux d'abandon de traitement avec l'inotersen, qui a un effet tant sur l'efficacité que sur le coût du traitement et 4) l'hétérogénéité des valeurs d'utilité pour des états de santé jugés équivalents sur les échelles FAP et PND.
- L'analyse pharmacoéconomique principale du fabricant s'est appuyée sur les résultats d'une comparaison indirecte ajustée par appariement (non publiée) pour comparer le patisiran à l'inotersen. Cette analyse, bien que méthodologiquement adéquate, n'a pas été retenue par l'INESSS étant donné que l'inotersen ne constitue pas un comparateur adéquat puisqu'il n'est pas inscrit sur les listes. Toutefois, à titre exploratoire, il a été possible d'utiliser cette comparaison indirecte pour s'informer sur l'efficience comparative de ces deux produits. Ainsi, 1) en considérant les résultats de la comparaison indirecte avec imputation des données manquantes montrant une efficacité supérieure du patisiran comparativement à l'inotersen, 2) en intégrant les modifications effectuées à l'analyse de base de l'INESSS et 3) en appliquant une dose non diminuée pour ces deux produits : le ratio coût-utilité incrémental du patisiran serait de 462 844 $/QALY gagné comparativement à l'inotersen.
- Dans le cas où le patisiran et l'inotersen seraient inscrits en même temps, les experts consultés soutiennent qu'ils se partageraient le marché dans une proportion de 85 % et 15 %, respectivement, compte tenu du profil d'innocuité et de l'efficacité qui semblent plus avantageux

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

avec le patisiran. L'impact budgétaire net sur trois ans pour ces deux médicaments serait de 16,8 M$ pour le budget de la RAMQ et de 1,9 M$ pour celui des établissements de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et coll.** Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. New Engl J Med 2018;379(1):11-21.
- **Berk JL, Suhr OB, Obici L, et coll.** Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. JAMA 2013;310(24):2658-67.
- **González-Duarte A, Coelho T, Adams D, et coll.** Long-term use of patisiran, an investigational RNAi therapeutic, in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: 12 month efficacy and safety data from Global open label extension (OLE) Study. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine, 10 octobre 2018, Washington, DC, USA.
- **Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, et coll.** Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis - Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). PLoS One 2017;12(4):e0173086.
- **Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, et coll.** Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Muscle Nerve 2018;57(5):829-37.
- **Solomon SD, Adams D, Kristen A, et coll.** Effects of Patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. Circulation 2019;139(4):431-43.
- **Suhr OB, Coelho T, Buades J, et coll.** Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. Orphanet J Rare Dis 2015;10(1):109.

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

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

SUBLOCADE[MC] – Trouble lié à l'utilisation d'opioïdes

Avis transmis à la ministre en août 2019

Marque de commerce : Sublocade
Dénomination commune : Buprénorphine
Fabricant : Indivior
Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue)
Teneurs : 100 mg/0,5 ml et 300 mg/1,5 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 à la ministre d'inscrire Sublocade[MC] sur les listes des médicaments, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement proposée :

- pour le traitement du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes chez les adultes dont l'état clinique est stabilisé par un traitement à base de buprénorphine administrée par voie sublinguale.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Sublocade[MC] contient de la buprénorphine, un agoniste partiel des récepteurs des opioïdes qui se présente sous forme de solution pour injection sous-cutanée combinée à un système de libération prolongée (Atrigel[MC]). Après l'injection de Sublocade[MC], la précipitation de polymère crée une masse solide de buprénorphine, laquelle est diffusée pendant un mois. Sublocade[MC] est indiqué pour « la prise en charge des troubles modérés ou sévères d'utilisation d'opioïdes chez l'adulte ayant subi au préalable une induction à l'aide d'un produit à base de buprénorphine administrée par voie transmuqueuse, et dont l'état clinique est stabilisé ». Des comprimés sublinguaux d'une association à doses fixes de buprénorphine et de naloxone (Suboxone[MC]) sont inscrits sur les listes des médicaments. La présence de naloxone, un antagoniste des opioïdes, a pour objectif de décourager l'usage inapproprié de la buprénorphine par voie intraveineuse. Il s'agit de la première évaluation de Sublocade[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les documents examinés pour évaluer la valeur thérapeutique, seule l'étude de Haight (2019) a été retenue. Il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de six

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

mois, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de Sublocade[MC] à celles d'un placebo. Cet essai regroupe des adultes qui ont reçu un diagnostic de trouble modéré ou grave d'utilisation d'opioïdes selon les critères du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM 5; APA 2015) et qui souhaitent être traités pour leur dépendance aux opioïdes. Les patients devaient d'abord être soumis à une période d'induction de 7 à 14 jours avec une préparation de buprénorphine sublinguale de façon à atteindre une dose de 8 à 24 mg par jour. Les patients admissibles étaient ceux qui avaient atteint une dose permettant de maîtriser les symptômes de sevrage ou l'état de manque (désir impérieux de consommer) pendant au moins 24 heures. L'utilisation de buprénorphine sublinguale était alors interrompue et les patients étaient répartis pour recevoir les traitements tous les 28 jours pendant 6 mois selon l'un des schémas posologiques suivants :

- Sublocade[MC] 300 mg pour chacune des six doses (groupe 300 mg/300 mg);
- Sublocade[MC] 300 mg pour deux doses, puis Sublocade[MC] 100 mg pour les quatre doses suivantes (groupe 300 mg/100 mg);
- placebo.

Tous les patients ont reçu un guide écrit et un soutien psychosocial individuel hebdomadaire, mais l'administration d'une thérapie de secours à base de buprénorphine était interdite. Le paramètre d'évaluation principal est le pourcentage de patients abstinents entre les semaines 5 et 24. L'abstinence est définie par une fonction de distribution cumulative du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs (exempts d'opioïdes) ainsi que des rapports d'autodéclaration d'abstinence hebdomadaires. Les principaux résultats selon l'ensemble d'analyse intégral sont les suivants.

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

Principaux résultats de l'essai de Haight (2019)

Paramètre d'évaluation	Sublocade[MC] 300 mg/100 mg (n = 194)	Sublocade[MC] 300 mg/300 mg (n = 196)	Placebo (n = 99)
Proportion d'abstinence[a]	42,7 % p < 0,0001[b]	41,3 % p < 0,0001[b]	5,0 %
Proportion de réussite du traitement[c]	28 % p < 0,0001[b]	29 % p < 0,0001[b]	2 %
Intensité du besoin de consommer[d,e] Différence (IC95 %)[f]	2,1 - 9,4 (- 14,6 à - 4,3)	- 0,9 - 12,4 (- 17,5 à - 7,3)	11,5
Intensité des signes et symptômes de sevrage[g,e] Différence (IC95 %)[f]	- 0,5 - 0,4 (- 1,1 à 0,4)	- 1,1 - 1,0 (- 1,7 à - 0,2)	- 0,1
Taux de rétention en traitement[h]	62 %	64 %	34 %

300 mg/100 mg : Sublocade[MC] 300 mg pour deux doses, puis 100 mg pour les quatre doses suivantes; 300 mg/300 mg : Sublocade[MC] 300 mg pour chacune des six doses; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Pourcentage de patients abstinents entre les semaines 5 et 24, selon une fonction de distribution cumulative du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs (exempts d'opioïdes) ainsi que des rapports d'autodéclaration d'abstinence recueillis chaque semaine. Les données manquantes sont considérées comme positives en ce qui concerne l'utilisation d'opioïdes.

b La valeur p correspond à la différence d'efficacité entre les traitements et le placebo.

c Le traitement est une réussite lorsque le patient est abstinent pendant ≥ 80 % du temps entre les semaines 5 et 24.

d Mesurée sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm où 0 correspond à l'absence de désir de consommer. Un score inférieur ou égal à 20 signifie que le besoin de consommer est bien maîtrisé.

e Différence entre les résultats à la semaine 24 et les valeurs initiales.

f Différence d'efficacité entre les traitements et le placebo, calculée selon la méthode des moindres carrés.

g Évaluée selon la *Clinical Opiate Withdrawal Scale* (COWS), un outil validé qui permet au clinicien d'apprécier l'intensité de 11 signes ou symptômes de sevrage, pour un score total compris entre 0 et 48 points (Wesson 2003). Un score inférieur ou égal à 12 signifie que leur intensité est faible.

h Proportion de patients qui ont complété l'essai de 24 semaines.

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

- Cet essai, bien qu'étant de bonne qualité méthodologique, présente plusieurs limites.
- Certaines caractéristiques de la population recrutée ne sont pas publiées, notamment la gravité de la maladie au moment de l'inclusion et la dose maximale de buprénorphine sublinguale atteinte au cours de la période d'induction, ce qui nuit à l'interprétation des résultats et complique l'appréciation de la validité externe de l'étude.
- L'analyse des données disponibles montre que la répartition des patients est adéquate : il y a peu de différences entre les groupes en ce qui concerne l'âge moyen des patients (de 39,2 à 40,4 ans), la proportion d'hommes (de 65 à 67 %), la durée d'utilisation des opioïdes (de 11 à 12 ans), l'intensité des symptômes de sevrage (de 2,1 à 2,3 points selon la *Clinical Opiate Withdrawal Scale*) et l'intensité du besoin de consommer (de 5,5 à 9,5 mm sur une échelle visuelle analogique de 100 mm).
- Les experts consultés sont d'avis que la population à l'étude est assez représentative de la clientèle traitée pour cette indication au Québec, bien que la population présentant une codépendance ait pu être sous-représentée. De plus, dans les cliniques du Québec, on observe une plus grande proportion de patients souffrant de douleur au dos, de dépression, d'insomnie ou d'anxiété.

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

- Le taux d'attrition en cours d'étude est très élevé, surtout dans le groupe placebo avec 66 % des patients qui n'ont pas terminé l'essai contre 36 et 38 % dans les groupes qui ont reçu Sublocade[MC]. Près du tiers des patients du groupe placebo avait abandonné l'étude avant la fin du premier mois.
- Il est peu probable que le double insu ait été préservé, les effets physiologiques de la buprénorphine sublinguale s'étant rapidement dissipés chez les patients qui recevaient le placebo, ainsi qu'en témoignent les scores observés dès la première semaine pour les symptômes de sevrage ou le désir impérieux de consommer.
- Pour préserver l'insu et atténuer l'intensité des symptômes de sevrage ressentis par les patients du groupe placebo, le protocole a été modifié en cours d'étude pour permettre l'utilisation de buprénorphine sublinguale pendant 5 jours après la répartition des traitements de façon à diminuer graduellement la dose atteinte durant la phase d'induction. En tout, 162 patients ont été touchés par cette modification, mais leur répartition parmi les groupes à l'étude n'est pas dévoilée, ce qui complique l'interprétation des résultats.
- L'utilisation d'un placebo comme traitement comparateur est déplorée, tant d'un point de vue éthique que clinique. Même après la modification du protocole, les interventions dans le groupe placebo sont incompatibles avec les recommandations des plus récentes lignes directrices de l'Initiative canadienne de recherche sur l'abus de substances (ICRAS-CRISM) qui mettent en garde contre un sevrage trop rapide (de moins de 1 mois) de la dose d'opioïdes (Bruneau 2018).
- Les paramètres d'évaluation sont bien détaillés et pertinents. Cependant, ceux-ci sont nombreux et l'analyse ne prévoyait pas d'ajustement pour comparaison multiple.
- Un sursis a été accordé durant les quatre premières semaines de traitement pour permettre la stabilisation de l'état des patients. Les mesures d'efficacité ont été collectées de la semaine 5 à la semaine 24. Pour l'analyse du paramètre d'évaluation principal et du taux de réussite, toutes les données manquantes ont été considérées comme positives, c'est-à-dire, non-négatives pour la présence d'opioïdes dans les urines et non-abstinent pour le rapport d'autodéclaration. Considérant l'ampleur du taux d'attrition observé dans le groupe placebo, on ne peut pas exclure que cette méthode d'imputation ait pu produire un biais en faveur du médicament à l'étude.
- La taille de la population à l'étude est préoccupante : en dépit de leurs calculs, les investigateurs de l'étude ont décidé de recruter près du double de la population requise pour confirmer leurs hypothèses avec une puissance de 90 %. On ne peut exclure la possibilité que leurs comparaisons aient eu trop de puissance et qu'ils aient pu détecter des différences statistiquement significatives sans pertinence clinique.
- Les résultats de cet essai doivent donc être interprétés avec prudence.

L'analyse du paramètre d'évaluation principal, soit la proportion de patients abstinents, montre que Sublocade[MC] est supérieur au placebo, quel que soit le schéma posologique utilisé. Ces résultats sont confirmés par ceux obtenus pour le paramètre secondaire clé : la proportion de patients pour qui le traitement a été une réussite était supérieure dans les groupes Sublocade[MC] à celle du groupe placebo. L'intensité du désir de consommer et celle des symptômes de sevrage était aussi moins grande dans les groupes Sublocade[MC] que dans le groupe placebo. De façon générale, on ne décèle aucun avantage supplémentaire à poursuivre l'utilisation d'une dose de 300 mg après les deux premières doses. Santé Canada recommande en effet l'utilisation d'une dose de 100 mg dès le troisième mois, la dose de 300 mg pouvant ensuite être envisagée pour les patients qui ont une réponse clinique insatisfaisante mais qui tolèrent bien le médicament.

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

En ce qui concerne l'innocuité, la proportion de patients chez qui on rapporte au moins un effet indésirable associé au traitement est de 76 % et de 67 % dans les groupes 300 mg/100 mg et 300 mg/300 mg, respectivement, alors qu'elle est de 56 % pour le groupe placebo. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les groupes Sublocade^MC sont les céphalées, la constipation, les nausées, les vomissements et des réactions au site d'injection. Les experts sont d'avis que le profil d'effets indésirables de Sublocade^MC, hormis les réactions au site d'injections, ressemble à celui des autres préparations de buprénorphine et que Sublocade^MC semble être bien toléré.

En résumé, les résultats de cet essai montrent qu'après six mois, la proportion de patients abstinents ou en réussite de traitement est supérieure dans les groupes Sublocade^MC par rapport au groupe placebo. Cependant, cet essai est de courte durée considérant le caractère chronique et récidivant du trouble d'utilisation des opioïdes. Les données à long terme de l'essai de Haight n'ont pas été retenues en raison de la faiblesse de la preuve et de la présence de limites méthodologiques empêchant toute interprétation. De plus, l'utilisation d'un placebo à titre de traitement comparateur complique l'interprétation des résultats et ne permet pas de positionner Sublocade^MC par rapport aux autres traitements reconnus pour cette indication.

Comparaison indirecte

Une comparaison indirecte non publiée est fournie pour comparer l'efficacité de Sublocade^MC sur le taux d'abstinence et de rétention en cours de traitement à ceux de la méthadone et d'autres préparations de buprénorphine sous forme de comprimé sublingual, d'implant ou de solution injectable à libération prolongée. Cependant, les conclusions de cette analyse ne peuvent pas être retenues en raison de la faiblesse de la preuve et de l'hétérogénéité des études considérées. En effet, les données sur l'efficacité de chaque traitement proviennent d'un petit nombre d'études (une seule dans le cas de Sublocade^MC) et d'études qui présentent des caractéristiques différentes, notamment au regard du devis et des critères d'admissibilité des patients. Les sources d'hétérogénéité étaient si nombreuses que les auteurs ont admis avoir renoncé à faire des ajustements. L'ensemble de ces éléments empêche toute interprétation des résultats de cette analyse.

Perspective du clinicien

L'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Selon les cliniciens consultés, l'accès aux traitements par agonistes opioïdes est l'une des principales mesures à adopter pour prévenir les décès dus aux surdoses d'opioïdes. Cependant, même si les thérapies sont plus accessibles, la rétention des patients en cours de traitement reste un enjeu. Les différentes modalités de prise en charge du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes exigent un grand investissement de la part du patient, car il doit se soumettre à plusieurs mesures visant à réduire le risque de diversion ou de surdose, telles que des tests urinaires et des suivis médicaux fréquents, ainsi qu'à un suivi psychologique pour poursuivre le traitement. À ces mesures s'ajoutent les contraintes d'administration des traitements par agonistes opioïdes actuellement disponibles qui requièrent des visites fréquentes à la pharmacie et l'ingestion des médicaments sous la supervision du pharmacien. Dans le cas de la buprénorphine sous forme de comprimé sublingual, le patient doit attendre la dissolution complète du comprimé, soit de 2 à 10 minutes. L'ensemble de ces mesures est souvent considéré comme un obstacle au traitement et peut engendrer du stress et de la stigmatisation. Chez les patients aptes à occuper un emploi ces mesures sont associées à une perte de productivité pouvant mener à la perte d'une source de revenu, alors que les patients en état de

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

précarité matérielle et sociale n'auront parfois pas les ressources nécessaires pour se soumettre à ces obligations. La situation est encore plus complexe dans les régions où les ressources de santé sont plus rares et où le patient doit se déplacer sur de longues distances pour avoir accès au traitement.

L'absence de suivi à long terme après un sevrage de la dépendance aux opioïdes est associée à un taux de rechute élevé et à un risque plus élevé de consommation non sécuritaire de drogues et de surdose que le fait de n'avoir reçu aucun traitement (Bruneau). Il est donc essentiel de trouver des stratégies pour favoriser l'adhésion à la thérapie à long terme. L'accès à des formulations à action prolongée telles que Sublocade[MC] pourrait contribuer à favoriser la rétention en traitement, car son injection mensuelle permettrait de réduire la fréquence des visites en pharmacie et pourrait atténuer les pertes matérielles et de productivité associées à celles-ci. De plus, les injections mensuelles permettent plus de flexibilité dans les administrations, ce qui pourrait en partie soulager le fardeau des patients qui n'ont pas de ressource médicale à proximité ou leur permettre de pouvoir s'absenter de leur lieu de résidence pendant une plus longue période. Cet allégement du fardeau associé à la prise du médicament pourrait aussi contribuer à réduire la fréquence des situations qui peuvent mener à de la stigmatisation, favoriser l'exercice d'un emploi et apporter à ces patients, souvent atteints d'anxiété et de dépression, des sentiments de sécurité et de confiance en leur capacité à prendre le contrôle de leur vie, à participer activement à la vie en société, à se rétablir de façon durable et à exercer leur pleine citoyenneté.

Perspective patient

Pendant l'évaluation de Sublocade[MC], aucune lettre provenant de patient ou d'association de patients n'a été reçue par l'INESSS.

Besoin de santé

Les principaux objectifs du traitement des personnes atteintes d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes sont de réduire la dépendance de même que la morbidité et la mortalité qui y sont associées, d'améliorer la santé physique et psychologique, de diminuer les méfaits et de faciliter la réintégration au marché du travail. À l'heure actuelle, les médicaments utilisés au Canada contre la dépendance aux opioïdes sont la méthadone et la buprénorphine, avec ou sans naloxone. Les lignes directrices recommandent l'utilisation des comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone comme traitement de choix en première intention, notamment parce qu'ils présentent un risque de surdosage moindre que la méthadone (Bruneau). Ce traitement nécessite cependant l'ingestion des comprimés devant témoin, ce qui a pour effet de stigmatiser les patients et de favoriser la marginalisation de ceux qui n'ont pas la capacité de se soumettre aux exigences de la thérapie.

En raison de son administration mensuelle, le traitement à long terme avec Sublocade[MC] pourrait être mieux accepté par les personnes qui hésitent à entreprendre ce type de thérapie, pourrait favoriser l'engagement à long terme des patients déjà stabilisés avec un traitement sublingual et pourrait contribuer à faire diminuer le nombre de surdoses ou de décès attribuables à la consommation des opioïdes.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de reconnaître la valeur thérapeutique de Sublocade[MC] pour la prise

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

en charge des troubles modérés ou graves d'utilisation d'opioïdes chez l'adulte.

Motifs de la position unanime

- Les résultats d'un essai clinique montrent qu'après six mois de traitement avec Sublocade[MC], la proportion de patients abstinents ou en réussite de traitement est supérieure à celle d'un groupe recevant un placebo.
- Cette étude comporte plusieurs limites méthodologiques qui nuisent à l'interprétation des résultats.
- Sublocade[MC] semble être bien toléré et son profil d'effets indésirables ressemble à celui des autres préparations de buprénorphine.
- Le besoin de santé chez les patients atteints d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes est jugé important.
- En raison de son administration mensuelle, le traitement avec Sublocade[MC] permet plus de flexibilité dans l'horaire des prises de médicaments que l'ingestion quotidienne de buprénorphine sublinguale devant témoin. En allégeant le fardeau des patients atteints d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes, déjà soumis à de nombreux contrôles médicaux, Sublocade[MC] pourrait favoriser la persistance au traitement et réduire les échecs thérapeutiques ainsi que les surdoses qui y sont associées.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie de solution pour injection de buprénorphine à libération prolongée, contenant 100 mg ou 300 mg, est de 550 $. Le coût pour 12 mois de traitement, à raison d'une injection de 100 mg ou de 300 mg tous les mois, est de 6 600 $. Il est supérieur à celui des comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone, à raison d'une dose moyenne variant de 16 mg à 24 mg (864 $ à 910 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de Sublocade[MC] comparativement à la méthadone et à la buprénorphine/naloxone sublinguale, sur la base des résultats de la méta-analyse en réseau non publiée. Cette comparaison indirecte n'a toutefois pas été retenue par l'INESSS, en raison de multiples limites méthodologiques importantes. Il devient donc impossible de déterminer si Sublocade[MC] est inférieur, similaire ou supérieur à ses comparateurs sur des paramètres cliniques d'intérêt, ni d'estimer l'ampleur d'une différence potentielle. En conséquence, l'analyse coût-utilité n'est pas retenue.

Suivant une consultation auprès d'experts, l'INESSS considère que Sublocade[MC] constitue une alternative de traitement pour des patients dont l'état clinique est stabilisé sous buprénorphine/naloxone sublinguale et qu'il ne viendrait pas remplacer la méthadone. Pour témoigner de l'incertitude entourant la valeur de Sublocade[MC] comparativement à la buprénorphine/naloxone, l'INESSS a réalisé une analyse coût-conséquences. Cette dernière :

- suppose une même durée moyenne de traitement total quel que soit le médicament et que l'utilisation d'autres aspects du système de santé ne varierait pas dans le temps;
- porte sur un horizon temporel d'un an;

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

- est réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments, d'administration, de suivi médical et de suivi pharmaceutique.

Cette analyse comporte comme limite que ces traitements doivent être utilisés à long terme étant donnée la chronicité du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes, malgré de possibles périodes d'interruption. Une analyse économique portant sur un horizon temporel plus long n'aurait pas changé le sens des résultats, mais aurait accru la différence absolue en coûts par patient. Il en aurait été de même advenant une augmentation de la durée moyenne du traitement ou de l'adhésion au traitement avec Sublocade[MC].

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant Sublocade[MC] à la buprénorphine/naloxone sublinguale pour le trouble lié à l'utilisation d'opioïdes chez des patients dont l'état clinique est stabilisé sous buprénorphine/naloxone sublinguale (INESSS)

	Sublocade[MC]	**Buprénorphine/naloxone sublinguale**
DONNÉES ÉCONOMIQUES		
Coût annuel total	7 326 $ à 7 386 $	3 119 $
Acquisition du médicament[a]	7 127 $	1 186 $[b]
Service professionnel du pharmacien	171 $	1 933 $[c]
Service d'injection du produit	28 $ à 88 $[d]	s. o.
Désavantage Sublocade[MC]		
DONNÉES CLINIQUES		
Efficacité et innocuité	Aucune donnée comparative Pas de données à long terme avec Sublocade[MC]	
MODALITÉS DE SUIVI		
Fréquence de suivi et d'administration	Mensuelle	Hebdomadaire ou bihebdomadaire, devant témoin
Lieu d'administration	À établir	En pharmacie communautaire
Risque de détournement	Jugé faible	Jugé faible
Modalités différentes, avec possibilité d'avantage pour Sublocade[MC]		

s. o. : Sans objet.

a Ce coût inclut la marge bénéficiaire du grossiste.

b Ce coût est calculé à partir du coût moyen quotidien en buprénorphine/naloxone sublinguale chez les patients stabilisés, basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ du 1er mai 2018 au 30 avril 2019. Ces patients se définissent comme étant ceux traités pendant 3 mois ou plus et qui n'ont pas dépassé 14 jours entre deux renouvellements d'ordonnance.

c Le coût moyen quotidien des services professionnels du pharmacien pour ce médicament est également dérivé des statistiques de facturation de la RAMQ, chez les patients stabilisés.

d Ce coût tient compte du tarif d'injection d'un vaccin par un omnipraticien, considéré comme un acte similaire à celui de l'injection de Sublocade[MC], ou de l'équivalent de 15 minutes de temps d'infirmière.

À partir de cette analyse, l'INESSS émet les constats économiques et cliniques suivants :

- Comparativement à l'association buprénorphine/naloxone sublinguale, le coût annuel du traitement d'un patient avec Sublocade[MC] est supérieur d'environ 4 000 $ pour le système public de soins de santé et de services sociaux.
- Il est impossible de statuer sur l'efficacité et l'innocuité comparatives entre Sublocade[MC] et la buprénorphine/naloxone.

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

- L'accès à un agoniste opioïde pourrait être facilité avec Sublocade[MC], puisqu'il s'agit d'un traitement administré mensuellement. Cela est toutefois tributaire d'un accès aux professionnels pour l'injection, qui serait jugé minimalement comparable à celui qui existe actuellement pour les traitements oraux.
- En somme, le coût supérieur de Sublocade[MC] n'est pas accompagné d'une démonstration de bénéfices de santé incrémentaux.

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

Au cours des dernières années, les opioïdes ont été largement utilisés pour contrôler la douleur chronique. Malgré l'utilité de ces traitements, leur prescription à grande échelle a entraîné chez un nombre important de personnes une dépendance physique ou psychologique. Le trouble lié à l'utilisation d'opioïdes est associé à un risque plus élevé de perte d'emploi, d'endettement, de divorce et de comportement violent. Les personnes intoxiquées ont aussi un risque accru de souffrir de blessures physiques et d'accidents de la route, et d'adopter des pratiques de consommation non sécuritaire de drogues, ce qui les rend vulnérables aux infections telles que le VIH et l'hépatite C ainsi qu'aux surdoses.

Selon un rapport récent de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), entre 2011 et 2016, le nombre de décès liés à la consommation d'opioïdes a augmenté de plus de 20 %. Le Canada arrive au deuxième rang des pays les plus touchés par la crise des opioïdes (OECD 2019). Au Québec, de janvier à septembre 2018, le nombre de décès totaux apparemment liés à la consommation d'opioïdes était de 300, ce qui représente un taux de mortalité de 4,8 sur 100 000 habitants (Comité consultatif spécial sur l'épidémie de surdoses d'opioïdes 2019). De plus, on estime que le nombre d'hospitalisations liées à une intoxication aux opioïdes en 2016 était de 9,8 sur 100 000 habitants (Institut canadien d'information sur la santé 2018), auxquelles s'ajoutent les nombreuses consultations liées à cette problématique dans le réseau public de la santé et des services sociaux.

En matière de santé publique, on pourrait penser que Sublocade[MC] serait susceptible de favoriser la persistance au traitement par agonistes opioïdes des personnes dont l'état est stabilisé avec une dose quotidienne de buprénorphine, mais pour qui les contraintes liées à leur distribution et à leur prise quotidienne pourraient compromettre la poursuite de la thérapie, causer une rechute et augmenter le risque de surdose. Quoi qu'il en soit, l'allégement du fardeau associé à la prise du médicament pourrait vraisemblablement favoriser l'engagement des patients dans leur rétablissement et soutenir leurs efforts pour reprendre la maîtrise de leur vie et participer activement à la vie en société pour pouvoir exercer leur pleine citoyenneté.

Mode de distribution recommandé

L'INESSS recommande que la distribution de Sublocade[MC] suive la trajectoire normale où le patient fait valoir son ordonnance à la pharmacie. Dans le but d'éviter le mésusage ou le détournement de Sublocade[MC], les seringues devraient être livrées directement de la pharmacie au bureau du professionnel chargé de procéder à l'injection. Les mesures de sécurité appliquées en pharmacie pour la gestion des médicaments contribuent à la surveillance et au contrôle des stocks de ce stupéfiant.

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

Ce mode de distribution permettrait aussi d'alimenter le domaine médicament au Dossier santé Québec (DSQ) du patient. Les médecins et autres professionnels autorisés de la santé et des services sociaux du Québec qui dispensent des soins à ce patient pourraient donc constater l'utilisation du médicament et ainsi offrir une meilleure prise en charge et un suivi plus efficace. De plus, le coût pourrait être facturé immédiatement au régime public, ce qui ne serait pas le cas si Sublocade[MC] était expédié sans intermédiaire, du fabricant au professionnel de la santé chargé de l'injection.

Avec son administration mensuelle, Sublocade[MC] permettrait de réduire la quantité d'opiacés en circulation dans le système de santé. Cependant, certains éléments du scénario d'administration de Sublocade[MC] restent à préciser, notamment en ce qui concerne la logistique de distribution du produit, qui doit être entreposé à une température de 2 à 8°C ou, pendant un maximum de 7 jours avant son administration, être conservé à une température de 15 à 30°C. De plus, la procédure qui permet de coordonner la validation de l'ordonnance à la pharmacie et la livraison du médicament de la pharmacie au bureau du professionnel qui doit faire l'injection à temps pour le rendez-vous du patient reste à préciser. L'injection par un professionnel de la santé présent à la pharmacie pourrait être envisagée si le cadre juridique le permet.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Sublocade[MC] pour le traitement des troubles modérés ou graves d'utilisation d'opioïdes chez les adultes qui ont subi une induction à base de buprénorphine sublinguale. Elle repose notamment sur des données de facturation, 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 et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Thérapies agonistes opioïdes déplacées	Buprénorphine/naloxone Méthadone	Buprénorphine/naloxone
Sous-groupe ciblé	s. o.	Patients stables[a]
Nombre de doses quotidiennes (3 ans)	Buprénorphine/naloxone : [redacted], [redacted] et [redacted] Méthadone : [redacted], [redacted] et [redacted]	103 636, 104 505 et 105 374
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Sublocade[MC] (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	10 %, 15 % et 20 %
Provenance de ces parts de marché	Buprénorphine/naloxone : [redacted] % Méthadone : [redacted] %	Buprénorphine/naloxone : 100 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen par jour de traitement	Buprénorphine/naloxone : [redacted] $ Méthadone : [redacted] $ Sublocade[MC] : [redacted] $	Buprénorphine/naloxone : 11 $[b,c] Sublocade[MC] : 20 $[b]

s. o. : Sans objet.

a Cette population est définie comme représentant en général ceux qui ont reçu de la buprénorphine/naloxone pendant une période minimale de 3 mois et n'ont pas dépassé 14 jours entre deux renouvellements d'ordonnance.

b Ce coût tient compte de la marge bénéficiaire du grossiste et du coût des services professionnels du pharmacien.

c Il représente le coût moyen par jour de traitement couvert pour la période du 1er mai 2018 au 30 avril 2019.

Selon le fabricant, pour permettre l'administration de l'équivalent de [redacted] et [redacted] doses quotidiennes de Sublocade[MC] 100 mg et 300 mg, respectivement, un impact budgétaire net de [redacted] $ au cours des trois prochaines années est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate, mais plusieurs des hypothèses émises n'ont pas été retenues. Il a donc réalisé son propre modèle d'impact budgétaire, basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ, dans lequel il a intégré plusieurs hypothèses qui diffèrent de celles retenues par le fabricant. Celles qui ont le plus d'effet sur les résultats sont les suivantes :

- Thérapies par agonistes opioïdes déplacées : Le fabricant estime que l'inscription de Sublocade[MC] pourrait avoir une incidence sur le marché de la méthadone et sur celui de l'association buprénorphine/naloxone. Toutefois, dans son analyse, l'INESSS retient seulement la buprénorphine/naloxone sublinguale comme comparateur, puisque les experts consultés considèrent qu'il s'agit du seul traitement qui pourrait perdre des parts de marché à la suite de l'inscription de Sublocade[MC]. Cette modification diminue la taille du marché.
- Sous-groupe ciblé : Le fabricant a formulé son hypothèse concernant les parts de marché de Sublocade[MC] en considérant l'ensemble des patients traités. L'INESSS ne retient que la population dont l'état clinique est stabilisé sous buprénorphine/naloxone, comme le prévoit l'indication de Santé Canada. Cette modification diminue la taille du marché potentiel.
- Parts de marché : Le fabricant considère que [redacted] % de la population qu'il a identifiée recevrait Sublocade[MC] au terme de trois ans. Puisque l'INESSS retient une population cible différente, il a ajusté les parts de marché en conséquence. Selon l'avis des experts, il est plausible que 20 % des

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

patients dont l'état clinique est stabilisé avec la buprénorphine/naloxone recevraient Sublocade[MC] au cours des trois prochaines années. Ce changement a un effet net incertain sur les estimations, puisque cette hausse des parts s'applique sur un plus petit nombre de patients.

- Coût moyen par jour de traitement : En se basant sur une analyse rétrospective de dossiers médicaux, le fabricant estime le coût à partir d'une dose moyenne de burpénorphine/naloxone de [redacted] mg. L'usage relatif des formats de 2 mg et de 8 mg, de même que le coût des services professionnels des pharmaciens, sont dérivés de statistiques de facturation spécifiques au régime public d'assurance médicaments tirées d'IQVIA. Pour sa part, l'INESSS estime plutôt ce coût à partir des statistiques de facturation de la RAMQ, et ce, sans avoir à estimer une dose moyenne, ni une fréquence moyenne de service par patient. Il observe l'ensemble des coûts encourus pendant la période d'intérêt pour dériver un coût moyen quotidien. De plus, le fabricant suppose une administration de Sublocade[MC] tous les 28 jours, tandis que l'INESSS considère qu'il sera injecté tous les 30 jours. Ces modifications ont un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.

Des limites à l'analyse de l'INESSS sont toutefois identifiées. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Sous-groupe ciblé : Deux critères permettant de discriminer le nombre de patients admissibles au Sublocade[MC] ont été retenus, soit la durée minimale du traitement ainsi que la durée maximale entre deux renouvellements d'ordonnance. L'usage de ces critères constitue une approximation du nombre de patients jugés stables en fonction de leurs caractéristiques cliniques.
- Nombre de doses quotidiennes : L'INESSS a estimé le nombre de doses quotidiennes de buprénorphine/naloxone sublinguale en mesurant le temps entre le premier et le dernier renouvellement d'ordonnance de l'année pour chaque patient. Ceci est adéquat car le patient est jugé stable même s'il y a un délai de 14 jours entre deux renouvellements au cours de la période d'intérêt. Ainsi, il est supposé que l'intervalle entre le premier et le dernier renouvellement correspond à la période durant laquelle un patient recevrait réellement Sublocade[MC]. Toutefois, cette approche sous-estime légèrement la durée du traitement de chaque patient puisqu'elle ne comptabilise pas la durée de traitement suivant le dernier service en pharmacie.
- Parts de marché : Les experts consultés considèrent que les discussions entre patients au sujet de la disponibilité et de l'efficacité de Sublocade[MC] pourraient contribuer à augmenter la demande pour ce produit. De plus, à mesure que les cliniciens se familiarisent avec le produit, ils pourraient vouloir raccourcir la période de stabilisation sous buprénorphine/naloxone avant de passer à Sublocade[MC]. Ainsi, la vitesse de croissance des parts de marché pourrait augmenter de façon plus importante au-delà de trois ans. Ce changement de pratique pourrait modifier les estimations budgétaires à plus long terme.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Sublocade[MC] à la *Liste des médicaments* pour le trouble lié à l'utilisation d'opioïdes chez les patients dont l'état clinique est stabilisé sous buprénorphine/naloxone (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	422 032 $	715 576 $	1 064 138 $	2 201 746 $
Nombre de patient-année[b]	63	107	159	329
IMPACT NET[c]				
RAMQ	249 861 $	423 651 $	630 014 $	1 303 526 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			539 689 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			3 072 800 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Représente l'équivalent d'un nombre de patients qui prendraient leur traitement pour une année complète.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations tiennent compte d'une population dont la définition de stabilisation est plutôt la suivante : patients qui ont reçu la buprénorphine/naloxone pendant une période minimale de 6 mois et qui n'ont pas dépassé 14 jours entre deux renouvellements d'ordonnance.
e Les estimations tiennent compte du fait que les patients traités avec Sublocade[MC] persisteront davantage à suivre leur traitement : une augmentation de 20 % du nombre total de jours de traitement a été appliquée pour ceux-ci. De plus, les parts de marché de Sublocade[MC] aux années 1, 2 et 3 ont été augmentées à 20 %, 25 % et 33 %, respectivement.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 1,3 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de Sublocade[MC]. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 329 patients seront traités durant l'équivalent d'une année chacun (329 patients-année ou 120 095 jours de traitement) au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que Sublocade[MC] représente une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes des médicaments pour la prise en charge du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes chez l'adulte, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position majoritaire

- Les résultats d'un essai clinique montrent qu'après six mois de traitement avec Sublocade[MC], la proportion de patients abstinents ou en réussite de traitement est supérieure à celle d'un groupe recevant un placebo.
- Sublocade[MC] semble être bien toléré et son profil d'effets indésirables ressemble à celui des autres préparations de buprénorphine.
- Le besoin de santé chez les patients atteints d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes est jugé important.
- En raison de son administration mensuelle, le traitement avec Sublocade[MC] permet plus de flexibilité dans l'horaire des prises de médicaments que l'ingestion quotidienne de buprénorphine sublinguale devant témoin. En allégeant le fardeau des patients atteints

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

d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes, déjà soumis à de nombreux contrôles médicaux, Sublocade[MC] pourrait favoriser la persistance au traitement et réduire les échecs thérapeutiques ainsi que les surdoses qui y sont associées.

- Devant l'ampleur que prend la crise des opioïdes, il devient nécessaire d'adopter des mesures favorisant l'accessibilité et l'acceptabilité des thérapies du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes pour soutenir les patients durant leur rétablissement et les aider à reprendre leur place dans la société.
- Sublocade[MC] est beaucoup plus coûteux que son comparateur, la buprénorphine/naloxone sublinguale. Toutefois, en raison de l'absence de données comparatives, l'INESSS ne peut évaluer son efficience.
- L'inscription de Sublocade[MC] engendrerait un impact budgétaire net estimé à environ 1,3 M$ sur 3 ans.
- Un encadrement de l'utilisation par une indication reconnue pour le paiement ainsi qu'une atténuation du fardeau économique sont requis.

Motifs de la position minoritaire

- Les membres en faveur de la position minoritaire sont en accord avec les motifs évoqués par les tenants de la position majoritaire, sauf en ce qui concerne la condition d'atténuation du fardeau économique. En effet, compte tenu du besoin de santé important et des enjeux de santé publique qui en découlent, ils sont d'avis que l'inscription de Sublocade[MC] à la section des médicaments d'exception s'avérerait une mesure suffisante pour rendre l'inscription juste et raisonnable.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Sublocade[MC] pour le traitement du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix de Sublocade[MC] réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 23 449 $.

Probuphine[MC]

Probuphine[MC], de la buprénorphine sous forme d'implants sous-cutanés, a fait l'objet d'un avis d'inscription avec conditions (INESSS 2018). Advenant son inscription, et par cohérence avec la terminologie employée dans les présents travaux, l'INESSS recommande également à la ministre de modifier l'indication de paiement proposée de Probuphine[MC] pour qu'elle devienne la suivante :

- pour le traitement ~~substitutif de la dépendance aux opioïdes~~ du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes chez les adultes dont l'état clinique est stabilisé par une dose quotidienne de 8 mg ou moins de buprénorphine administrée par voie sublinguale.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **American Psychiatric Association (APA).** DSM-5 : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Coordination générale de la traduction française Marc-Antoine Crocq et Julien Daniel Guelfi. 5e éd. Issy-les-Moulineaux, France : Elsevier Masson; 2015.
- **Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME, et coll.** Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018;190(9):E247-E57.
- **Comité consultatif spécial sur l'épidémie de surdoses d'opioïdes**. Rapport national : Décès apparemment liés à la consommation d'opioïdes au Canada (de janvier 2016 à septembre 2018). Rapport publié en ligne. Ottawa : Agence de la santé publique du Canada, avril 2019. [En ligne. Page consultée le 29 mai 2019] https://infobase.phac-aspc.gc.ca/datalab/surveillance-nationale-opioides-mortalite.html.
- **Haight BR, Learned SM, Laffont CM, et coll.** Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2019;393(10173):778-90.
- **Indivior UK Limited.** Sublocade® Product monograph, 2019. [En ligne. Page consultée le 21 mai 2019] https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00051127.PDF.
- **Institut canadien d'information sur la santé.** Préjudices liés aux opioïdes au Canada, décembre 2018. Ottawa, ON : ICIS; 2018. [En ligne. Page consultée le 29 mai 2019] https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/opioid-related-harms-report-2018-fr-web.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Probuphine^MC – Traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes. Québec, Qc : INESSS, 2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2018/Probuphine_2018_09.pdf [page consultée le 14 mai 2019].
- **Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD).** Addressing Problematic Opioid Use in OECD Countries. Organisation for Economic Co-operation and Development. Paris, France: OECD Publishing; 2019. [En ligne. Page consultée le 17 mai 2019] https://doi.org/10.1787/a18286f0-en.
- **Wesson DR et Ling W.** The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). J Psychoactive Drugs 2003;35(2):253-9.

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

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

TEGSEDI[MC] – Polyneuropathie associée à l'amylose héréditaire de la transthyrétine (ATTRh)
Avis transmis à la ministre en août 2019

Marque de commerce : Tegsedi
Dénomination commune : Inotersen
Fabricant : Akcea
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)
Teneur : 189 mg/ml (1,5 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 à la ministre d'inscrire Tegsedi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyneuropathie chez les adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine (ATTRh), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indications reconnues pour le paiement

♦ pour le traitement de la polyneuropathie chez les adultes atteints d'amylose héréditaire de la transthyrétine (ATTRh).

À l'instauration du traitement, la personne :

- doit avoir reçu une confirmation génétique de l'ATTRh;
  et
- doit présenter un score au Neuropathy Impairment Score (NIS) de 5 à 130 points;
  et
- doit avoir une condition ambulatoire qui correspond au stade 1 ou 2 sur l'échelle Functionnal Ambulation Performance (FAP) ou au stade 1, 2, 3a ou 3b sur l'échelle d'invalidité liée à la polyneuropathie (PND);
  et
- ne doit pas avoir une cardiomyopathie qui correspond à la classe III ou IV de la New York Heart Association (NYHA).

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 284 mg d'inotersen par injection hebdomadaire.

La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

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

Dans les demandes de poursuite du traitement, le médecin doit confirmer que son patient n'a pas atteint le stade 3 à l'échelle FAP ou le stade 4 à l'échelle PND. Le renouvellement ne sera pas autorisé en présence d'une maladie au stade FAP 3 ou PND 4.

À l'intention du public

Tegsedi[MC] (inotersen) est un médicament utilisé pour le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (ATTRh). Il s'agit d'une maladie rare. Elle affecte principalement les nerfs et le cœur, mais également d'autres organes dont les yeux et les reins. Il s'agit d'une maladie chronique, progressive et mortelle qui est associée à une espérance de vie de 3 à 15 ans après le début des symptômes. Elle est due à l'anomalie d'un gène qui sert à fabriquer une protéine, la transthyrétine (TTR). Cette protéine entraîne le dépôt d'une substance appelée amyloïde dans les nerfs et d'autres organes, ce qui les empêche de bien fonctionner.

Les symptômes vont apparaître avec le temps lorsque les dépôts d'amyloïde sont en quantité suffisante pour nuire au fonctionnement d'un organe ou d'un système. Au début, les personnes atteintes peuvent présenter des engourdissements ou des sensations de brûlure aux extrémités de leurs membres. Le rythme cardiaque peut devenir irrégulier, trop rapide ou trop lent. D'autres symptômes fréquents sont la nausée, la diarrhée ou des problèmes de vision. Finalement, marcher ou accomplir des tâches quotidiennes est de plus en plus difficile et l'usage d'un fauteuil roulant devient nécessaire.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement qui guérit la maladie, et la prise en charge des symptômes nécessite le recours à plusieurs spécialistes.

L'inotersen entraîne une diminution de la quantité de protéine TTR produite par le foie, ce qui aide à réduire les symptômes de la maladie. Le patient peut s'injecter lui-même l'inotersen puisque son administration est sous-cutanée. La fréquence des administrations est une fois par semaine.

Les données provenant des études montrent que les personnes qui reçoivent l'inotersen ont une meilleure qualité de vie et peuvent continuer de marcher plus longtemps que celles qui n'en prennent pas. En effet, dans l'étude principale qui regroupait 173 patients qui souffraient d'un stade précoce de la maladie avec une capacité de marcher préservée, il a été démontré que l'inotersen est plus efficace que le placebo pour ralentir la progression des lésions aux nerfs causées par la maladie. Les effets indésirables de ce médicament touchent principalement les plaquettes du sang, qui peuvent être en nombre insuffisant, ou le fonctionnement des reins. Toutefois, les médecins surveillent de près l'apparition de ces effets et ils interviennent rapidement si cela est nécessaire. L'inotersen pourrait répondre à un important besoin de santé non comblé chez les patients atteints d'ATTRh.

Le coût de traitement de l'inotersen est très élevé. De plus, l'analyse présentée par le fabricant ne permet pas d'évaluer correctement le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) comparativement aux meilleurs soins de soutien. Par ailleurs, l'INESSS estime que l'inscription de l'inotersen entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 11,6 M$ sur le budget de la RAMQ. Cela permettrait le traitement de 11 patients au cours des 3 prochaines années.

L'INESSS est conscient de l'importance de ralentir ou de retarder la progression de la maladie et de

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

maintenir une bonne qualité de vie le plus longtemps possible. Par ailleurs, il est sensible au contexte particulier des maladies rares pour lesquelles il est plus difficile de réaliser des études de bonne qualité. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Pour cette raison, l'INESSS recommande à la ministre de rembourser l'inotersen à la condition que ce médicament soit inscrit aux listes à la section des médicaments d'exception et que le fabricant contribue à réduire de façon très importante le fardeau économique pour le système de santé.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'inotersen est un oligonucléotide antisens (ASO) qui se lie sélectivement à l'ARN messager (ARNm) de la TTR. Cette liaison empêche la synthèse de la protéine TTR mutée ou sauvage par le foie, ce qui entraîne la réduction significative des dépôts de cette protéine insoluble dans les tissus. L'inotersen est indiqué « pour le traitement de polyneuropathie de stade 1 ou 2 chez des patients adultes avec amylose héréditaire de la transthyrétine (ATTR héréditaire) ». Aucun traitement n'est inscrit sur les listes des médicaments pour cette indication. Il s'agit de la première évaluation de Tegsedi[MC] par l'INESSS. À noter que le patisiran (Onpattro[MC]), un autre traitement modificateur de la maladie, est présentement évalué par l'INESSS pour la même indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'ATTRh est une maladie dégénérative et rare qui représente l'une des principales formes d'amylose systémique. Il s'agit d'une maladie héréditaire transmise par mode autosomal dominant. Le diagnostic peut être établi par biopsie du tissu affecté ou par séquençage génétique. En l'absence de traitement, les symptômes évoluent jusqu'à la mort, généralement de 3 à 15 ans après le début de la présentation clinique. Il est difficile d'établir la prévalence de l'ATTRh au Canada puisqu'aucune étude n'a été conduite à cet effet. Toutefois, il existe des données provenant d'autres pays, dont les États-Unis et le Portugal, qui permettent d'en estimer la présence au Québec. Ainsi, l'estimation moyenne basée sur les données épidémiologiques est de 13 patients au Québec.

Cette maladie touche principalement le système nerveux et le cœur, mais aussi plus rarement les yeux et les reins. Elle est due à une mutation du gène TTR situé sur le chromosome 18. Ce gène sert à fabriquer une protéine, le plus souvent la TTR, qui transporte la thyroxine et le rétinol dans le sang. La grande majorité de la TTR est synthétisée par le foie, mais deux autres sources existent : les plexus choroïdes, qui produisent le liquide céphalorachidien, et la rétine. Plus de 100 mutations du gène de la TTR peuvent être responsables de la maladie. La mutation la plus répandue, Val30Met, est plus fréquente notamment au Portugal, en Suède, au Brésil et au Japon. Lorsque le gène est muté, la protéine fabriquée est mal repliée, donc déformée. Cette protéine anormale et ses dérivés se déposent sous forme de substance amyloïde toxique dans les tissus du système nerveux et les organes du cœur et des reins, ce qui altère leurs fonctions. La majorité des mutations du TTR se manifestent par un phénotype clinique mixte impliquant des symptômes neurologiques et cardiaques. La présentation

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

clinique peut différer chez les personnes qui ont la même mutation et parmi les membres d'une même famille.

L'âge de l'apparition de la maladie est très variable, soit de la deuxième à la neuvième décennie de la vie. Dans les zones non endémiques comme le Canada, les symptômes liés à la maladie ont tendance à apparaître à partir de 50 ans et une prédominance masculine a été observée. Généralement, les patients présenteront, par exemple, des douleurs neuropathiques, un syndrome du canal carpien, des symptômes gastro-intestinaux, une perte de poids, des manifestations oculaires, de l'insuffisance rénale, des manifestations cardiaques telles de l'arythmie ou une cardiomyopathie. Finalement, marcher ou accomplir des tâches quotidiennes devient de plus en plus difficile et l'usage d'un fauteuil roulant peut devenir nécessaire. La maladie entraîne une mort prématurée, le plus souvent associée à des causes cardiovasculaires. Plusieurs classifications de la maladie sont possibles, dont le score *Functional ambulation performance* (FAP) et le score *Polyneuropathy Disability* (PND). Celle utilisée pour évaluer la mobilité des patients dans les études cliniques examinées dans ces travaux est celle du score FAP qui décrit trois stades progressifs de la maladie en fonction de la capacité locomotrice du patient :

- au stade 1, les patients présentent des faiblesses au niveau des membres inférieurs et n'ont pas besoin d'assistance pour la déambulation;
- au stade 2, ils montrent des dysfonctionnements de la marche, des amyotrophies distales et dépendent d'un support pour la déambulation;
- au stade 3, ils sont soit en fauteuil roulant, soit alités, avec une faiblesse généralisée et une aréflexie.

Il est à noter que le score PND, quant à lui, comporte quatres stades. Néanmoins, les scores sont transposables d'une classification à l'autre entre le score FAP et PND. Par exemple, le stade 3 de l'échelle FAP correspond au stade 4 de l'échelle PND.

Traitement de la maladie

Au Canada, il n'existe à l'heure actuelle aucun médicament curatif ou modificateur de la maladie, et la prise en charge des symptômes constitue la base du traitement. Les options thérapeutiques actuelles pour traiter l'ATTRh sont donc limitées, mais la greffe hépatique est une option envisageable pour certains patients. Cette procédure chirurgicale est recommandée par le consensus d'experts européens chez les patients âgés de 50 ans ou moins au premier stade de la maladie. En effet, si elle est pratiquée tôt dans l'évolution de la maladie, il a été démontré que la greffe ralentissait la progression de la neuropathie et prolongeait la survie. Cependant, il existe plusieurs limitations à l'usage de cette procédure chirurgicale. En effet, la greffe n'élimine pas la progression du dépôt d'amyloïde, car la TTR de type sauvage, également pathologique, n'est pas inhibée. De plus, des cas de progression de la maladie et d'accélération du dépôt d'amyloïde ont été rapportés, en particulier chez les patients qui présentent des mutations non Val30Met. Parmi les autres limitations figurent la disponibilité restreinte des organes, la morbidité et la mortalité chirurgicale, le besoin d'immunosuppression à vie et le coût élevé de la greffe.

La transplantation cardiaque, avec ou sans greffe hépatique, peut être réalisée dans les cas d'ATTRh avec une atteinte cardiaque importante. Cependant, sans un nouveau foie, le cœur greffé restera exposé à la protéine amyloïde, car le foie du patient continuera à produire une TTR mutante susceptible de se déposer dans le greffon. La transplantation cardiaque en tant que stratégie de traitement de

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

l'ATTRh présente les mêmes limites que la greffe hépatique, et plusieurs patients ne sont pas candidats en raison de leur âge avancé.

Il existe de nombreuses cibles potentielles pour des thérapies qui visent à corriger ou à atténuer l'anomalie génétique sous-jacente chez les patients porteurs de la maladie. Ces cibles comprennent des zones du foie, des yeux et du cerveau où des protéines mal repliées sont produites. Bien qu'il ne soit pas indiqué pour le traitement de l'ATTRh, l'usage du diflunisal, un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), pourrait empêcher la dissociation des protéines mal repliées en fibrilles amyloïdes. Toutefois, une étude clinique (Berk 2013) a montré un taux d'abandon important associé à un manque d'efficacité chez les personnes qui recevaient le diflunisal. Il existe un autre médicament, le tafamidis, une petite molécule, qui est un stabilisateur de la TTR. Il n'y a actuellement aucune ligne directrice clinique canadienne pour la prise en charge de l'ATTRh.

Deux traitements à base d'oligonucléotides distincts pour l'ATTRh sont présentement en cours d'évaluation à l'INESSS. En plus de l'inotersen (Tegsedi[MC]), il y a un petit ARN interférent (ARNsi) appelé patisiran (Onpattro[MC]). Les deux agents se lient à l'ARN cible pour inhiber les gènes et supprimer la production de protéines TTR mutantes et de type sauvage. Il est à noter que, même si les thérapies ASO et ARNsi inhibent l'expression du gène cible par l'appariement de bases, les thérapies ASO diffèrent des thérapies ARNsi par le mécanisme intracellulaire du silençage génique. En effet, l'approche des ASO utilise des oligonucléotides simple brin, conçus pour être exactement complémentaires de l'ARNm, pour provoquer la dégradation enzymatique de l'ARNm cible. Le patisiran, quant à lui, est un ARNsi à double brin qui cible de façon spécifique une séquence conservée génétiquement qui se trouve dans la région 3' non traduite de tous les ARNm de TTR mutante ou de type sauvage. Le patisiran est formulé en nanoparticules lipidiques pour acheminer l'ARNsi aux hépatocytes, qui sont la principale source de TTR dans la circulation.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude NEURO-TTR (Benson 2018) et les données préliminaires à long terme de cette étude sous la forme d'une présentation orale (Brannagan 2018) sont considérées.

L'étude NEURO-TTR (Benson) est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 66 semaines. Il a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'inotersen à celles du placebo. Cet essai a été réalisé auprès de 172 adultes atteints de polyneuropathie associée à l'ATTRh de stade ambulatoire 1 ou de stade 2. Ils devaient présenter notamment un score de 10 à 130 au *Neuropathy Impairment Score* (NIS), une mutation TTR confirmée ainsi que des dépôts tissulaires d'amyloïde confirmés par biopsie; les sujets qui avaient subi une greffe étaient exclus. Les sujets ont été répartis selon un ratio 2:1 pour recevoir l'inotersen à la dose de 284 mg par injection sous-cutanée aux jours 1, 3 et 5 la première semaine puis hebdomadairement ou un placebo. Les patients ont été stratifiés selon le stade de la maladie, le type de mutation et les traitements préalablement reçus.

Les paramètres d'évaluation principaux sont la variation par rapport aux valeurs de base à la semaine 66 du score au *modified Neuropathy Impairment Score*+7_{ionis} (mNIS+7_{ionis}) et du score total du *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QOL-DN). Le score pour le mNIS+7_{ionis} varie de - 22,3 à 346,3 points, où un score élevé représente une atteinte neuropathique importante. Le seuil de pertinence clinique pour ce score est de 2 points entre les groupes selon les auteurs de l'étude. Le score

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

au questionnaire Norfolk QOL-DN est une mesure rapportée par le patient, qui varie de - 4 à 136 points. Un pointage élevé indique une faible qualité de vie en raison de symptômes de neuropathie. L'analyse a été réalisée d'après un modèle mixte de mesures répétées selon une séquence hiérarchique prédéfinie pour les deux paramètres d'évaluation principaux. Les principaux résultats obtenus à 66 semaines, selon la population en intention de traitement, sont les suivants.

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

Principaux résultats de l'étude NEURO-TTR (Benson 2018)

Paramètre d'évaluation à la semaine 66 par rapport aux valeurs de base	Inotersen (IC95 %) n = 112	Placebo (IC95 %) n = 60	Différence (IC95 %) Valeur p
Variation du score mNIS+7_{ionis}[a,b] (point)	5,8 points (1,6 à 10,0 points)	25,5 points (20,2 à 30,8 points)	- 19,7 points (- 26,4 à - 13,0 points) p < 0,001[c]
Variation du score Norfolk QOL-DN[b,d]	1,0 point (- 3,2 à 5,2 points)	12,7 points (7,4 à 17,9 points)	- 11,7 points (- 18,3 à - 5,1 points) p < 0,001[c]
Proportion de patients – Absence d'augmentation au score mNIS+7_{ionis}[a,b]	36,5 %	19,2 %	17,2 % (2,4 % à 32,1 %) p = 0,033[e]
Proportion de patients – Absence d'augmentation au score Norfolk QOL-DN[b,d]	50,0 %	26,9 %	23,1 % (7,0 % à 39,2 %) p = 0,008[e]
Variation du score mNIS+7_{ionis}[a,b] au stade 1 selon l'échelle FAP[f]	nd	nd	- 14,2 points (- 22,5 à - 5,9 points) p < 0,001[e]
Variation du score mNIS+7_{ionis}[a,b] au stade 2 selon l'échelle FAP[f]	nd	nd	- 29,1 points (- 40,2 à - 18,0 points) p < 0,001[e]
Variation du score Norfolk QOL-DN[b,d] au stade 1 selon l'échelle FAP[f]	nd	nd	- 9,9 points (- 18,1 à - 1,6 points) p = 0,019[e]
Variation du score Norfolk QOL-DN[b,d] au stade 2 selon l'échelle FAP[f]	nd	nd	- 15,0 points (- 26,1 à - 3,9 points) p = 0,008[e]

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

a Le *modified Neuropathy Impairment Score*+7_{ionis} (mNIS+7_{ionis}) comprend deux volets : le score composite des atteintes neurologiques (NIS) et le score composite du test modifié (+7). Le volet du score NIS mesure les déficits de force des muscles innervés par les nerfs crâniens, la force musculaire, les réflexes et la sensibilité du gros orteil et de l'index. Le volet du score modifié +7 de mNIS+7_{ionis} mesure quatre éléments : la conduction nerveuse, la fréquence cardiaque avec la respiration profonde, la sensibilité au toucher et la sensibilité à la douleur induite par la chaleur. Ce score comprend huit sous-groupes dont le pointage total varie de - 22,3 à 346,3 points. Un score élevé indique une atteinte importante du fonctionnement du système nerveux.

b Par rapport aux valeurs de base, exprimées par la moyenne des moindres carrés.

c La différence entre les groupes, au mNIS+7_{ionis} et au questionnaire Norfolk QOL-DN, doit correspondre au seuil de signification statistique préétabli, soit $p \leq 0,05$, pour que les paramètres secondaires soient considérés.

d Le questionnaire *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QOL-DN) est une mesure rapportée par le patient, qui évalue l'incidence des symptômes de neuropathie sur sa qualité de vie. Il est composé de 35 éléments répartis en 5 sous-groupes. Le score total varie de - 4 à 136 points, où un pointage élevé indique une qualité de vie faible.

e Le seuil de pertinence statistique est établi à $p \leq 0,10$ pour tous les paramètres secondaires.

f Le score *Functional Ambulation Performance* (FAP) décrit trois stades progressifs de la maladie en fonction de la capacité locomotrice du patient. Le stade 1 correspond à la marche sans aide, le stade 2 requiert une assistance à la marche et le stade 3 implique l'usage d'un fauteuil roulant.

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

- Le devis de cette étude est de bonne qualité et sa méthodologie est adéquate. La population à l'étude est bien détaillée, les critères d'inclusion et d'exclusion sont appropriés et bien expliqués. Les patients sont âgés en moyenne de 59 ans, la majorité est de sexe masculin (69 %) et le

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

diagnostic de l'ATTRh était établi depuis plus de 3 ans. La majorité marchaient sans aide. Environ 63 % étaient atteints de cardiomyopathie et 50 % présentent la mutation Val30Met. La population est représentative de la population à traiter au Québec.

- Quelques disparités entre les groupes sont toutefois soulignées, telles qu'un plus grand nombre de patients atteints de cardiomyopathie ou qui ont atteint le stade 2 de la maladie dans le groupe traité avec l'inotersen. Bien qu'il puisse être plus facile d'observer l'effet de l'inotersen chez des patients plus atteints, les experts considèrent que ce déséquilibre entre les groupes n'est pas assez important pour avoir un effet sur l'interprétation des résultats.
- Les patients étaient évalués par un neurologue indépendant non impliqué dans la conduite de l'étude. Il s'agit d'un élément fort de la méthodologie de cette étude.
- Un score de 10 à 130 points sur l'échelle NIS est un critère d'inclusion adéquat. Toutefois, en pratique, il ne serait pas nécessaire d'attendre qu'un patient atteigne un score minimal de 10 points pour commencer un traitement. Ainsi, un score au NIS de 5 à 130 points aurait été plus approprié.
- Les paramètres d'évaluation sont adéquats. Toutefois, les données ne permettent pas d'apprécier l'effet du traitement en fonction du stade de la cardiomyopathie, de la survenue de symptômes, des limites fonctionnelles associées à un stade plus avancé de la maladie (stade 3) ou de la survie.
- Le choix des échelles d'évaluation est approprié. Le mNIS+7_{ionis} concerne l'évaluation des symptômes et de la fonction neurologique alors que le Norfolk QOL-DN mesure la qualité de vie. Ces échelles sont validées dans le traitement de l'ATTRh.
- Les experts jugent que le seuil de pertinence clinique de 2 points entre les groupes retenus par les auteurs de l'étude n'est pas d'ampleur suffisante pour permettre de statuer sur un seuil de pertinence clinique étant donné l'étendue de l'échelle mNIS+7_{ionis} qui varie de - 22,3 à 346,3 points. Ils émettent une opinion selon laquelle une différence minimale de 10 points serait plus appropriée pour conclure à une différence cliniquement significative.
- L'analyse a été réalisée d'après un modèle mixte de mesures répétées selon une séquence hiérarchique prédéfinie pour les deux paramètres d'évaluation principaux, avec un seuil de signification statistique de $p \leq 0,05$. Plusieurs analyses de sous-groupes sont prédéfinies. Toutefois, ces résultats ne sont pas ajustés pour la multiplicité des analyses. De plus, le choix d'un seuil élevé de signification statistique ($p \leq 0,10$) pour ces objectifs secondaires ne semble pas justifié. Ainsi, les résultats de ces analyses ne permettent pas de tirer de conclusion et sont exploratoires.
- L'imputation des données manquantes a été faite de façon adéquate.

Les résultats sur la variation du score au mNIS+7_{ionis} ainsi qu'au Norfolk QOL-DN démontrent que l'inotersen ralentit la progression de la neuropathie et améliore la qualité de vie des patients, comparativement au placebo. Ces différences entre les deux groupes s'amplifient tout au long de l'étude et sont jugées cliniquement significatives. Une plus forte proportion de patients a montré une absence d'augmentation au score mNIS+7_{ionis} ainsi qu'au Norfolk QOL-DN dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. Lorsque ces résultats sont stratifiés selon le stade de la maladie, on remarque une différence plus importante entre les groupes pour les patients qui ont atteints le stade 2 de la maladie comparativement à ceux qui sont au stade 1. Néanmoins, les patients au stade 1 montrent une différence d'au moins 10 points par rapport au placebo. L'ampleur de ces différences est difficilement appréciable, et celles-ci doivent être considérées à titre exploratoire. En outre, plusieurs analyses de sous-groupes ont été réalisées sur les paramètres d'évaluation principaux en fonction du

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

type de mutation, des traitements préalablement reçus ou de la présence ou non de cardiomyopathie. Leurs résultats sont compatibles avec l'hypothèse que l'inotersen est plus efficace que le placebo pour le traitement des polyneuropathies associées à l'ATTRh. Toutefois, ces résultats doivent être considérés à titre exploratoire seulement.

Données préliminaires de prolongation de l'étude NEURO-TTR

Les patients qui ont terminé l'étude NEURO-TTR pouvaient intégrer une étude ouverte de prolongation d'une durée de cinq ans. Au cours de celle-ci, tous les patients ont reçu l'inotersen. Les résultats d'une analyse intermédiaire à 52 semaines de cette étude de prolongation sont présentés. Ceux-ci montrent un ralentissement de la progression de la neuropathie et une amélioration de la qualité de vie plus importants dans le groupe qui a continué l'inotersen comparativement à celui qui a transféré à ce traitement. Les bénéfices observés dans le groupe qui recevait l'inotersen semblent se maintenir, malgré une légère diminution de ceux-ci après la 26e semaine. Il est possible que cette légère perte d'efficacité soit liée aux ajustements de doses à la survenue d'effets indésirables mais pour l'instant les raisons de cette légère perte d'efficacité sont inconnues. Les résultats montrent que les patients transférés à l'inotersen ont bien répondu au traitement, mais dans une moindre mesure que ceux qui en avaient bénéficié plus longtemps et plus tôt, d'où l'importance d'amorcer le traitement dès que possible. Il est difficile de tirer des conclusions de cette étude de prolongation étant donné l'usage de données préliminaires provenant de sous-groupes et du recours à une extrapolation théorique dans le temps d'un groupe placebo fictif, ce qui a pour effet d'augmenter le niveau d'incertitude.

Innocuité

Les effets indésirables graves liés au traitement à la semaine 66 sont survenus chez 7 et 2 % des patients traités avec l'inotersen et le placebo, respectivement. Une glomérulonéphrite est apparue chez 3 % des patients traités alors qu'aucun cas n'a été détecté dans le groupe placebo. Une thrombocytopénie a été documentée chez 2 % des patients qui recevaient l'inotersen comparativement à aucun cas dans le groupe placebo. Moins de 1 % des thromboses veineuses profondes ont été associées à l'usage de l'inotersen alors que 2 % des patients recevant un placebo en ont souffert. Il y a eu cinq décès, tous dans le groupe traité avec l'inotersen. Une hémorragie intracranienne fatale associée à une numération plaquettaire de moins de 10 000/mm^3 a provoqué un décès. Cet événement est survenu avant l'instauration du monitorage plaquettaire plus fréquent, toutes les deux semaines. Les quatre autres décès sont liés à la progression de la maladie. L'écart entre les deux groupes, en ce qui concerne le nombre de décès, est contre-intuitif compte tenu de l'efficacité notée du traitement. Cependant, le nombre de patients dans chaque groupe est faible et celui du groupe traité avec l'inotersen est deux fois plus élevé que celui du groupe placebo, ce qui rend difficile l'interprétation de ces chiffres. De plus, les patients qui recevaient l'inotersen avaient eu leur diagnostic depuis plus longtemps et présentaient davantage de symptômes de cardiomyopathie que les patients du groupe placebo.

Les réactions au site d'injection étaient courantes, mais locales et spontanément résolutives. La rotation des sites d'injection a permis d'atténuer ces réactions. Les réactions étaient plus fréquentes chez les patients ayant développé des anticorps anti-inotersen. Trente pour cent des patients recevant l'inotersen participant à l'étude pivot ont développé ces anticorps. Toutefois, ces anticorps n'ont eu aucun effet sur la pharmacocinétique et aucun effet indésirable n'a été associé au statut immunitaire des patients, à l'exception des réactions locales au site d'injection. Les résultats de la phase de

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

prolongation n'ont mis en évidence aucun nouveau problème d'innocuité ni d'augmentation du risque de thrombocytopénie.

Perspective du clinicien

Consultation avec l'ACMTS

Les éléments mentionnés proviennent d'une consultation pancanadienne de médecins spécialistes, menée conjointement par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et l'INESSS et de deux lettres de cliniciens. L'information recueillie a permis d'en savoir plus sur la maladie, sur les limites propres à chaque mesure d'évaluation ainsi que sur les traitements. Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens qui ont participé à la consultation pancanadienne sont :

- L'ATTRh est une maladie rare, souvent sous-diagnostiquée.
- Il existe des besoins importants non satisfaits avec les traitements actuellement disponibles au Canada.
- Certains patients, non ambulants ou greffés hépatiques, qui n'ont pas été inclus dans les études cliniques pourraient bénéficier des nouveaux traitements inhibiteurs de l'ARN. Cependant, les patients porteurs d'une mutation du gène TTR, mais non symptomatiques, ne devraient pas être traités puisque la majorité de ceux-ci ne développeront pas la maladie. Quant aux patients atteints d'une maladie cardiaque en phase terminale ou ceux en soins palliatifs, ils ne seraient pas admissibles à recevoir ces traitements.
- Les scores de conduction nerveuse ne permettent pas de bien évaluer les capacités physiques de tous les patients. Le score mNIS+7 n'est pas utilisé en pratique clinique et il peut nécessiter des ressources importantes, mais certaines de ses composantes sont employées pour évaluer l'état du patient. L'efficacité d'un traitement ne peut relever uniquement du résultat d'un test ou d'une seule mesure. Il est nécessaire d'effectuer des mesures répétées et de se servir de plusieurs types d'évaluation, car aucune ne tient compte de tous les aspects de la maladie. L'évaluation de la qualité de vie joue un rôle important dans le suivi du traitement.
- Une réponse cliniquement significative au traitement pourrait être considérée comme une amélioration des symptômes ou une stabilisation de l'atteinte neurologique évaluée cliniquement.
- En général, une réévaluation tous les six mois représente une fréquence adéquate pour juger de l'efficacité de ces nouveaux traitements.
- Les nouveaux traitements comblent un important besoin de santé. Les experts estiment qu'il serait préférable de laisser la décision d'amorcer ou de cesser un traitement inhibiteur de l'ARN au neurologue traitant. Ces nouveaux traitements devraient faire l'objet d'une supervision par des spécialistes (cardiologue, neurologue) qui pratiquent dans des centres désignés. Les lacunes repérées dans les données cliniques pourraient potentiellement être corrigées grâce à la collecte de données supplémentaires.
- Advenant l'inscription des traitements ciblant l'ARNm pour traiter les patients atteints de polyneuropathies associées à l'ATTRh, ils seront vraisemblablement administrés en première intention. Il est attendu que la greffe du foie ne sera réalisée qu'en dernier recours, après l'échec aux autres traitements disponibles.

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

Autres cliniciens

L'ATTRh conduit à des dysfonctionnements sensoriels, moteurs et autonomes qui entraînent souvent des effets débilitants sur de nombreux aspects de la vie des patients. Concrètement, la maladie limite les personnes atteintes dans leur capacité à mener les activités courantes de tous les jours et même, pour certains, les empêche de travailler. Une détérioration considérable de leurs capacités physiques et la dégradation de leur qualité de vie contribuent aussi à la détresse émotionnelle et à la dépression. À plus ou moins brève échéance, ces personnes dépendent entièrement des soins des proches aidants. Ce sont des familles entières qui sont touchées par cette maladie. La mort est prévisible dans les 3 à 15 ans suivant l'apparition des symptômes. Jusqu'à tout récemment, aucun médicament modifiant l'action de la maladie n'avait été approuvé au Canada. Il est possible qu'en l'absence d'un tel traitement moins d'efforts aient été alloués pour établir le diagnostic des patients présentant un profil de symptômes complexes. Les cliniciens doivent désormais diagnostiquer la maladie suffisamment tôt pour modifier son évolution en offrant une option indiquée au Canada pour le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou 2 aux patients adultes atteints d'ATTRh.

L'inotersen est une option de traitement modificateur de la maladie au Canada et le premier médicament ciblant l'ARNm, ce qui permet de réduire considérablement la production de protéine TTR mutée ou sauvage. C'est une option qui redonne de l'espoir aux nombreuses personnes atteintes. Son administration par voie sous-cutanée une fois par semaine peut être faite par le patient lui-même. Il s'agit clairement d'une avancée significative.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu une lettre de l'organisme Regroupement québécois des maladies ophelines (RQMO) au cours de l'évaluation de l'inotersen. Cet organisme a transmis à l'INESSS les éléments recueillis grâce à un sondage réalisé en février 2019 par l'Hereditary Amyloidose Canada (HAC).

L'ATTRh est une maladie progressive sous-diagnostiquée et jusqu'à présent incurable. Les patients ont mentionné avoir consulté plusieurs spécialistes et avoir attendu entre une et cinq années après l'apparition des premiers symptômes avant de recevoir le diagnostic d'ATTRh, et ce, même lorsque la maladie était prévalente dans la famille. La majorité des patients et des proches aidants ont noté une détérioration importante de la qualité de vie, ce qui a engendré de la détresse émotionnelle chez ces personnes.

Les symptômes sont multiples et ils touchent plusieurs organes. Un pourcentage important de patients ont été sévèrement affectés par les symptômes suivants :

- fourmillements, engourdissements, douleurs brûlantes, syndrome du canal carpien;
- gonflement des jambes, fatigue, essoufflement, vertiges;
- diarrhée, nausées, constipation;
- infections des voies urinaires et dysfonctionnement rénal;
- dysfonctionnement sexuel, transpiration, étourdissements au repos, perte de poids;
- palpitations, arythmie, douleur à la poitrine;
- glaucome, anomalies de la pupille, vision trouble, décollement de la rétine;
- démence, problèmes de contrôle des mouvements, maux de tête, convulsions.

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

La majorité des patients et des proches aidants ont indiqué que le besoin le plus important en matière de contrôle des symptômes était de ralentir la progression de la neuropathie périphérique et de la neuropathie autonome qui affecte le système gastro-intestinal.

Tous ces symptômes peuvent nuire au patient, à sa capacité à travailler, à voyager, à faire de l'exercice, à remplir ses obligations familiales ainsi qu'à accomplir ses activités quotidiennes; ils contribuent à la détérioration de sa qualité de vie. Les personnes atteintes mentionnent également que les incertitudes liées à l'avenir et à l'accès à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment du stress, de l'anxiété et de la dépression, sans compter les répercussions sur leur vie familiale.

L'accès aux traitements spécifiques est nécessaire. Environ la moitié des patients atteints reçoivent des traitements modificateurs de la maladie, souvent par l'intermédiaire de protocoles de recherche. Santé Canada a maintenant approuvé l'inotersen et les études cliniques ont démontré qu'il peut modifier l'évolution de la maladie. De plus, son autoadministration hebdomadaire est facile à gérer pour le patient. Par conséquent, les personnes atteintes jugent primordiale l'inscription de l'inotersen sur les listes des médicaments.

Besoin de santé

Le besoin de santé des patients souffrant de l'ATTRh consiste à ralentir et à rétablir les dommages causés au système nerveux périphérique et autonome. Le fardeau de l'ATTRh augmente avec la progression de la maladie. Aucun traitement curatif ou modificateur de la maladie n'est actuellement inscrit sur les listes des médicaments. La prise en charge des symptômes nécessite une approche multidisciplinaire. La greffe hépatique était jusqu'à présent le seul traitement qui permettait de diminuer la progression de la maladie. Toutefois, plusieurs limites médicales ou administratives y sont associées. Étant donné l'absence d'alternative de traitement modificateur de la maladie, l'inotersen pourrait combler un besoin de santé important.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'inotersen est démontrée pour le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou 2 associée à l'amylose héréditaire de la transthyrétine.

Motifs de la position unanime

- Les résultats au score mNIS+7_{ionis} ainsi qu'au Norfolk QOL-DN démontrent que l'inotersen ralentit la progression de la neuropathie et améliore la qualité de vie des patients comparativement au placebo.
- Les résultats préliminaires et parcellaires d'une étude de prolongation semblent montrer que l'effet de l'inotersen diminue légèrement avec le temps. De plus, il semble important de commencer tôt le traitement car les déficits moteurs ne peuvent être récupérés.
- Les principaux effets indésirables observés sont la thrombocytopénie et la glomérulonéphrite. L'inotersen est relativement bien toléré.
- Le besoin de santé des patients souffrant de la polyneuropathie de stade 1 ou 2 associée à l'ATTRh consiste à ralentir et à rétablir les dommages causés au système nerveux

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

périphérique et autonome. L'inotersen pourrait combler un important besoin de santé, car il modifie le cours de la maladie.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie de 284 mg d'inotersen est de 8 076,92 $. En considérant une administration de 284 mg chaque semaine, le coût annuel du traitement est de 420 000 $.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'inotersen comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement des adultes atteints de la polyneuropathie de stade 1 ou 2 associée à l'ATTRh. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov simulant l'évolution de la maladie en la décortiquant en quatre états de santé selon le stade des atteintes sensorimotrices sur l'échelle FAP (1 à 3) et la mort;
- est réalisée selon un horizon temporel de 41 ans, ce qui représente un horizon à vie pour tous les patients. Le traitement avec inotersen prend fin lorsque la maladie progresse vers un score de 3 sur l'échelle FAP ou lors d'abandon de toutes causes;
- s'appuie notamment sur les données cliniques de l'étude NEURO-TTR et de sa prolongation ainsi que sur celles de l'étude de Suhr (1994) pour étayer le risque de mortalité selon le stade de la maladie;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D) tirées d'une affiche (Stewart 2013). Les valeurs pour chaque stade sur l'échelle FAP ont ensuite été converties en mesures d'utilité canadiennes à partir de l'étude de Bransback (2012);
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des traitements, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie (plus précisément sur le plan des atteintes sensorimotrices, gastro-intestinales, cardiaques, rénales et oculaires), de la gestion des effets indésirables ainsi que ceux de la perte de productivité des patients et de leurs proches aidants.

Son ratio coût-utilité incrémental s'établit à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] $/QALY gagné à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] %.

Selon l'INESSS, bien que cette analyse respecte les bonnes pratiques de modélisation pharmacoéconomique, une limite importante a été relevée sur le plan des probabilités pour un patient de transiter d'un état de santé à un autre. Celles-ci ne sont pas directement issues de l'étude clinique, mais elles ont plutôt été calculées à partir d'un score de qualité de vie obtenu avec le Norfolk QOL-DN. Puisqu'il n'existe aucune méthode validée permettant d'associer des valeurs précises de ce score à chacun des stades de la maladie selon l'échelle FAP, une grande incertitude existe. Il convient également de noter que l'emploi de valeurs alternatives augmente le ratio coût-utilité incrémental. En l'absence de justification cohérente quant au choix de l'approche à privilégier, l'INESSS a conservé les valeurs de l'analyse principale du fabricant.

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

De plus, les données cliniques de long terme alimentant le modèle sont empreintes d'incertitude, puisque celles disponibles au-delà de la 66e semaine semblent montrer un certain essoufflement de l'effet de l'inotersen. L'INESSS ne peut donc extrapoler ces résultats à long terme avec certitude et ainsi évaluer adéquatement l'efficience de l'inotersen comparativement aux meilleurs soins de soutien. Il s'est toutefois servi du modèle pharmacoéconomique pour traduire, sous la forme de scénarios exploratoires, l'incertitude entourant les paramètres qui ont le plus d'influence sur le ratio coût-utilité incrémental. Parmi les modifications effectuées, on compte les suivantes :

- Valeurs d'utilité liées aux traitements : Selon le fabricant, pour un état de santé donné, les patients traités avec l'inotersen voient leur valeur d'utilité augmenter dans le temps alors que ceux qui reçoivent les meilleurs soins de soutien voient la leur diminuer. Cette hypothèse se base sur des données exploratoires obtenues au Norfolk QOL-DN de l'étude NEURO-TTR. Bien que cette approche puisse générer un double compte des bénéfices, compte tenu de l'avantage de l'inotersen en lien avec le ralentissement de la progression de la maladie, les cliniciens consultés soutiennent qu'il existe une certaine plausibilité clinique à cette hypothèse. Cela s'explique notamment par le fait que les états de santé modélisés sont liés précisément aux atteintes sensorimotrices alors que le patient peut, en pratique, expérimenter un éventail de manifestations connexes telles que cardiaques, gastro-intestinales et oculaires. C'est pourquoi elle a été retenue dans un des scénarios.
- Valeurs d'utilité liées aux états de santé : Celles-ci sont tirées d'une affiche dont les données, provenant d'une analyse rétrospective de patients issus du registre *Transthyretin Amyloïdosis Outcome Survey,* ont ensuite été converties en valeurs d'utilité canadiennes. Bien que ces valeurs soient plausibles, d'autres valeurs ont été considérées par l'INESSS dans une de ses analyses. Celles-ci proviennent de l'évaluation de l'inotersen et du patisiran par l'Institute for Clinical and Economic Review (ICER 2018), plus précisément chez la population sans atteinte cardiaque.
- Durée avant l'abandon du traitement : Le fabricant a extrapolé les données de durée avant l'arrêt du traitement de la phase de prolongation de l'étude NEURO-TTR à partir d'une distribution exponentielle. Toutefois, selon les experts consultés, le taux d'abandon rapide généré par cette distribution est peu représentatif de ce qui est attendu en pratique. Cela se base notamment sur le fait qu'il s'agit du seul traitement modificateur de la maladie disponible pour cette condition dégénérative et qu'il est généralement bien toléré après les premiers mois. Pour cette raison, une extrapolation reposant sur une courbe log-normale, qui permet à un patient de recevoir plus longtemps son traitement, a été jugée plus appropriée.
- Coût par état de santé : Sur la base de la soumission du fabricant de patisiran au National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018), le fabricant émet l'hypothèse que l'utilisation des ressources en santé par des patients traités avec l'inotersen serait réduite de 43 % comparativement à ceux qui reçoivent les meilleurs soins de soutien. L'INESSS a toutefois estimé que cette approche génère un potentiel double compte des bénéfices compte tenu de l'avantage de l'inotersen en lien avec le ralentissement de la progression de la maladie et, par ricochet, de la diminution de l'usage des ressources en santé qui y est associée. De plus, n'ayant aucune donnée probante pour appuyer cette hypothèse, cette réduction n'a pas été retenue.

Comme mentionné précédemment, l'ampleur de l'effet à long terme entre l'inotersen et les meilleurs soins de soutien sur les différents paramètres cliniques est hautement incertaine en raison de données de prolongation seulement préliminaires et d'un essoufflement de l'effet qui semble s'en dégager. Pour traduire cette incertitude, l'INESSS a retenu trois scénarios exploratoires, avec les résultats suivants :

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

- Scénario optimiste : Considérant un maintien à long terme de l'efficacité observée à la 66e semaine avec l'inotersen et des valeurs d'utilité différentes selon le traitement reçu, le ratio coût-utilité incrémental est d'au moins 522 367 $/QALY gagné.
- Scénario alternatif : Considérant une atténuation de l'effet de l'inotersen de 10 % à partir de la 66e semaine jusqu'à l'issue de l'horizon temporel et l'absence de valeurs d'utilité différentes selon le traitement reçu, le ratio coût-utilité incrémental est d'au moins 602 303 $/QALY gagné.
- Scénario pessimiste : Considérant l'absence d'amélioration possible chez des patients traités avec l'inotersen à partir de la 66e semaine, l'absence de valeurs d'utilité différentes selon le traitement reçu et l'ensemble des valeurs liées aux états de santé provenant de l'évaluation du ICER, le ratio coût-utilité incrémental est d'au moins 804 981 $/QALY gagné.

Ces ratios estimés constituent des mesures imparfaites et, en l'absence de justifications jugées cohérentes quant à la relation entre le score Norfolk QOL-DN et les stades de la maladie selon l'échelle FAP, l'INESSS ne peut pas apprécier adéquatement l'efficience de l'inotersen pour le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou 2 associée à l'ATTRh. Notons que le coût de traitement avec ce médicament est jugé très important. Sur un horizon temporel à vie, en se basant sur la survie observée en l'absence d'amélioration possible sur l'échelle FAP, ce qui constitue le scénario où la durée moyenne de traitement est la plus courte, son coût moyen non actualisé par patient serait de 1,9 M$, et ce, pour 1,6 année de vie gagnée non actualisée par rapport à ceux qui n'ont pas reçu le traitement.

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

L'ATTRh a des répercussions sur la vie des patients et sur la société, en partie parce que la maladie entraîne une perte de productivité significative. Plusieurs études ont rapporté l'effet de l'ATTRh sur la productivité au travail, avec un taux de chômage qui augmente à mesure que la maladie progresse. L'ATTRh est également associée à des niveaux importants de prise en charge médicale, même aux premiers stades de la maladie, et elle impose un fardeau à l'entourage de la personne atteinte. Il est attendu que l'inscription de traitements qui ciblent l'évolution de l'ATTRh aura un impact significatif sur l'ensemble des soins entourant la maladie, y compris des effets sur le dépistage des patients affectés, la sensibilisation des cliniciens et la diffusion de la compréhension de la maladie, ce qui pourrait modifier la manière dont les patients sont pris en charge. En ce sens, advenant l'inscription d'un tel traitement, il est attendu que la prévalence de cas diagnostiqués augmentera.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement de l'inotersen pour le traitement des personnes atteintes de la polyneuropathie de stade 1 ou 2 associée à l'ATTRh. 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 et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Population du Québec	6 842 228	8 341 500
Taux de prévalence de l'ATTRh (par million de personnes)	7,52	1,48
Proportion de stade 1 ou 2 sur l'échelle FAP	[redacted] %	85 %
Proportion de personnes admissibles à recevoir le traitement	[redacted] %	100 %
Croissance du nombre de personnes qui ont reçu le diagnostic (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	23,4 %, 15,0 % et 6,8 %
Proportion de personnes assurées par la RAMQ	[redacted] %	55,6 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	8, 10 et 11
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'inotersen (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	100 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût annuel de traitement de l'inotersen	420 000 $	420 000 $

ATTRh : Amylose héréditaire à transthyrétine; FAP : Functional ambulation performance.

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

D'après l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié un ensemble de valeurs et celles présentées ci-après ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population du Québec : Selon les données les plus récentes de l'Institut de la statistique du Québec, la population québécoise serait de 8 341 500 au 1er janvier 2018. Cette estimation a été retenue plutôt que celle du fabricant. Cette modification augmente l'estimation des coûts.
- Taux de prévalence de l'ATTRh : Selon le fabricant, la prévalence au Québec serait d'environ 7,52 cas par million de personnes, en se basant sur l'estimation la plus élevée de l'étude de Schmidt (2018). Selon les experts consultés, l'estimation moyenne de l'étude devrait plutôt être retenue, soit 1,48 cas par million de personnes. Cette modification diminue les coûts estimés. Considérant toutefois l'incertitude importante associée à ce paramètre, il a fait l'objet d'une analyse de sensibilité.
- Proportion de cas de stade 1 ou 2 sur l'échelle FAP : Selon les experts consultés, la proportion de personnes atteintes de la polyneuropathie de stade 1 ou 2 associée à l'ATTRh serait en pratique légèrement plus élevée que [redacted] %. Une proportion de 85 % a ainsi plutôt été retenue. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Parts de marché de l'inotersen : Compte tenu du besoin de santé important lié à cette maladie, les experts consultés sont d'avis que toutes les personnes atteintes de la polyneuropathie de stade 1 ou 2 associée à l'ATTRh recevront le produit. Ce changement se traduit par une augmentation des coûts estimés.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Tegsedi[MC] à la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	3 360 000 $	3 780 000 $	4 410 000 $	11 550 000 $
Nombre de personnes	8	10	11	11[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	3 364 608 $	3 785 184 $	4 416 048 $	11 565 840 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			7 102 794 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			51 099 984 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total est basé sur l'hypothèse que les patients poursuivront leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations tiennent compte du coût de traitement estimé par l'analyse pharmacoéconomique.
e Les estimations tiennent compte de l'estimation la plus élevée du taux de prévalence de l'amylose héréditaire à transthyrétine au Canada de l'étude de Schmidt (7,52 cas par million de personnes), qui permet le traitement de 46 personnes sur 3 ans.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 11,6 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de l'inotersen. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 11 patients seraient traités au cours de ces années.

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

L'inscription de l'inotersen, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 3 855 280 $ pour le traitement d'environ 10 personnes. Pour mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer pour permettre l'inscription du médicament.

Coût d'opportunité lié à l'inscription de l'inotersen – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 3 855 280 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou 2 associée à l'ATTRh	385 528 $ en coût additionnel moyen par patient	10 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 $/heure	53 546 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 $/place	56 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	51 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 $/jour	16 131 jours

ATTRh : Amylose héréditaire à transthyrétine.

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

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Tegsedi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou 2 associée à l'amylose héréditaire de la transthyrétine, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats démontrent que l'inotersen ralentit la progression de la neuropathie et améliore la qualité de vie des patients comparativement au placebo.
- Les résultats préliminaires et parcellaires d'une étude de prolongation semblent montrer que l'effet de l'inotersen diminue légèrement avec le temps.
- Le profil d'innocuité de l'inotersen est jugé favorable.
- L'inotersen pourrait combler un important besoin de santé, car il modifie le cours de la maladie.
- L'efficience de l'inotersen n'a pas pu être évaluée adéquatement, notamment compte tenu de l'incertitude de l'approche utilisée pour déterminer la probabilité, pour un patient, de passer d'un état à un autre. Toutefois, bien qu'empreints d'incertitude, les résultats d'analyses exploratoires montrent qu'il ne serait pas une stratégie efficiente comparativement aux meilleurs soins de soutien.
- L'inotersen est un médicament très coûteux. Son usage engendrerait sur le budget de la RAMQ des coûts de l'ordre de 11,6 M$ au cours des trois premières années, et ce, pour le traitement de 11 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de l'inotersen pour le traitement de la polyneuropathie chez les patients adultes atteints d'ATTRh constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participe de façon importante à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Pour chaque baisse de prix de 1 % de l'inotersen, l'impact budgétaire net diminue de 115 500 $ sur 3 ans.
- Malgré les modifications apportées aux modèles pharmacoéconomiques de l'inotersen et du patisiran (INESSS 2019) et la présence d'un comparateur commun (meilleurs soins de soutien), les différences structurelles relevées entre ces deux modèles ne permettent pas de comparer naïvement leur ratio coût-utilité incrémental pour tenter de dégager, à titre exploratoire, l'efficience de l'un par rapport à l'autre. Ces différences portent notamment sur : 1) le nombre d'états de santé retenus pour simuler l'évolution de la maladie et l'effet du traitement, 2) les sources de données à partir desquelles sont issues les probabilités de transition, 3) la considération d'un taux d'abandon de traitement pour l'inotersen, qui a un effet tant sur

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

l'efficacité que sur le coût du traitement, et 4) l'hétérogénéité des valeurs d'utilité pour des états de santé jugés équivalents sur les échelles FAP et PND.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bansback N, Tsuchiya A, Brazier J, et coll.** Canadian valuation of EQ-5D health states: preliminary value set and considerations for future valuation studies. PLoS One 2012;7(2):e31115.
- **Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et coll**. Inotersen teatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. NEJM 2018;379(1):22-31.
- **Berk JL, Suhr OB, Obici L, et coll**. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. JAMA 2013;310(24):2658-67.
- **Brannagan T, Wang AK, Coelho T, et coll**. Open-label extension of the phase 3 NEURO-TTR study to assess the long-term efficacy and safety of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. [Abstract 324]. Affiche présentée au congrès annuel de l'académie américaine de neurologie (AAN), 21-17 avril 2018, Los Angeles, CA, USA.
- **Institute for Clinical and Economic Review.** Inotersen and patisiran for hereditary transthyretin amyloidosis: effectiveness and value: ICER 2018. Disponibles à: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/02/ICER_Amyloidosis_Evidence_Report_082918-1.pdf
- **National Institute for Health and Care Excellence**. Evaluation consultation document - Patisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis: NICE 2018. Disponible à: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10014/documents/evaluation-consultation-document
- **Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, et coll.** Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Muscle Nerve 2018;57(5):829-37.
- **Stewart W, Loftus J, Murphy B, et coll.** Evaluating the quality of life and burden of illness in an ultra-rare disease in the U.S.: transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) patients and caregivers. [Poster E-16]. Affiche présentée au 9e congrés international sur les neuropathies amyloïdes familiale (ISFAP), 10-13 novembre 2013, Rio de Janeiro, Brazil.
- **Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, et coll.** Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. J Intern Med 1994;235(5):479-85.

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

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

XULTOPHY[MC] – Diabète de type 2

Avis transmis à la ministre en août 2019

Marque de commerce : Xultophy
Dénomination commune : Insuline dégludec/liraglutide
Fabricant : N. Nordisk
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneur : 100 U – 3,6 mg/ml (3 ml)

Avis de refus

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Xultophy[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2, car sa valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Xultophy[MC] est une association à ratio fixe d'insuline dégludec (Tresiba[MC] FlexTouch[MC]) et de liraglutide (Victoza[MC]). L'insuline dégludec est un analogue de l'insuline basale à action ultra-prolongée alors que le liraglutide est un analogue du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Xultophy[MC] s'administre par voie sous-cutanée (SC) une fois par jour. Il est indiqué comme « traitement d'appoint à des modifications du mode de vie chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2 pour améliorer la maîtrise glycémique, en association avec la metformine et avec ou sans sulfonylurée quand ceux-ci (pris en association avec une dose d'insuline basale inférieure à 50 unités par jour ou une dose de liraglutide égale ou inférieure à 1,8 mg par jour) ne permettent pas d'obtenir une maîtrise glycémique adéquate ».

Outre l'insuline dégludec, deux analogues de l'insuline basale à action prolongée sont inscrits sur les listes à la section des médicaments d'exception, soit l'insuline détémir (Levemir[MC] FlexTouch[MC] et Levemir[MC] Penfill[MC]) et l'insuline glargine (Basaglar[MC], Basaglar[MC] Kwikpen[MC], Lantus[MC]). L'indication actuelle reconnue pour le paiement de ces analogues d'insuline est « pour le traitement du diabète lorsqu'un essai préalable avec une insuline à action intermédiaire n'a pas permis de contrôler de façon adéquate le profil glycémique sans causer un épisode d'hypoglycémie grave ou de fréquents épisodes d'hypoglycémie ». De plus, un autre analogue du GLP-1, le dulaglutide (Trulicity[MC]), est inscrit sur les listes avec la même indication de paiement que celle du liraglutide, soit pour le traitement du diabète de type 2, en association avec la metformine (Glucophage[MC] et versions génériques), chez les diabétiques dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m^2 lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 (dipeptyl peptidase-4) est contre-indiqué, non toléré ou inefficace. Il s'agit de la première évaluation de Xultophy[MC] par l'INESSS.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études DUAL III (Linjawi 2017), DUAL V (Lingvay 2016) et DUAL VII (Billings 2018) ainsi que les données de leurs analyses de sous-groupes publiées (Lingvay 2018) ou non ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les données issues d'une comparaison indirecte (Freemantle 2015) ont en outre été considérées.

Utilisation de Xultophy[MC] en cas de contrôle glycémique inadéquat avec le liraglutide

L'étude DUAL III est un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée de 26 semaines. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de Xultophy[MC] à celles d'un analogue du GLP-1, tous deux en association avec la metformine avec ou sans une sulfonylurée et avec ou sans la pioglitazone. Cette étude a été réalisée sur 438 diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique était non optimal en dépit d'un traitement comprenant la metformine en association avec un analogue du GLP-1 (liraglutide ou exénatide) aux doses maximales tolérées. Ceux-ci devaient avoir une hémoglobine glyquée ($HbA1_c$) entre 7,0 et 9,0 % et un IMC de 40 kg/m^2 ou moins. Ils ont été répartis pour recevoir l'analogue du GLP-1 à la dose qu'ils recevaient avant l'étude ou Xultophy[MC] par voie SC une fois par jour. L'administration de ce médicament a commencé à raison de 16 unités (U) (16 U d'insuline déglutec/0,6 mg de liraglutide) puis il a été titré 2 fois par semaine à raison de 2 U jusqu'à une dose maximale de 50 U (50 U/1,8 mg) pour atteindre des glycémies de 4,0 à 5,0 mmol/L avant le déjeuner. Les antidiabétiques pris par voie orale ont été maintenus dans les deux groupes aux doses prises avant l'étude. Un traitement de secours n'était pas permis en cas d'hyperglycémie. Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'$HbA1_c$ après 26 semaines par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats, selon l'analyse sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats à 26 semaines de l'étude DUAL III (Linjawi 2017)

Paramètre d'évaluation	Xultophy[MC, a] n = 292	Analogue GLP-1[b] n = 146	Différence ou RC (IC95 %) valeur p
Variation moyenne d'$HbA1_c$[c]	- 1,3 %	- 0,3 %	- 0,94 (- 1,11 à - 0,78) p < 0,001
Proportion de patients avec $HbA1_c$ < 7,0 %	75 %	36 %	6,84 (4,28 à 10,94)[d]
Variation moyenne du poids corporel[c]	+ 2,0 kg	- 0,8 kg	+ 2,89 (2,17 à 3,62)

GLP-1 : *Glucagon-like peptide-1*; $HbA1_c$: Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RC : Rapport de cotes.

a Association fixe d'insuline dégludec et de liraglutide (dose moyenne de 43 U/1,5 mg).

b Exénatide (dose médiane de 18,4 µg) ou liraglutide (dose moyenne de 1,7 mg).

c Par rapport aux valeurs de base.

d Rapport de cotes.

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

- Cette étude est jugée de qualité méthodologique acceptable malgré le devis ouvert.
- Elle inclut un bon nombre de sujets. La répartition aléatoire a été effectuée de façon adéquate et les patients ont été stratifiés selon l'analogue du GLP-1 reçu avant l'étude.
- La durée de l'étude est suffisante pour évaluer l'effet antihyperglycémiant.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent puisqu'il s'agit d'un marqueur de substitution accepté.

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

- Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses, ce qui limite l'interprétation des paramètres d'évaluation secondaires.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et comparables entre les groupes. À l'entrée dans l'étude, les patients âgés de 58,3 ans en moyenne présentaient une $HbA1_c$ moyenne de 7,8 %, un IMC moyen de 32,9 kg/m^2 et une durée moyenne du diabète de 10,4 années. De plus, 79,5 % des patients recevaient le liraglutide comme analogue du GLP-1 à une dose moyenne de 1,7 mg. La population incluse est représentative des patients diabétiques de type 2 qui seraient traités en pratique clinique au Québec.
- Le comparateur est inadéquat puisqu'il s'agit du maintien d'une thérapie qui ne permet plus un contrôle adéquat de la maladie, ce qui entraîne un biais en faveur de Xultophy^{MC}. Les résultats ne peuvent donc être transposés à la population québécoise, car on ne maintiendrait pas une thérapie non optimale; les patients se verraient plutôt administrer une autre thérapie. La validité externe s'en trouve compromise. De plus, ce comparateur ne permet pas de déterminer l'effet de l'association fixe par rapport à une thérapie optimisée.

Les résultats à 26 semaines montrent que Xultophy^{MC} réduit davantage l'$HbA1_c$ que le maintien d'un analogue du GLP-1 à la dose maximale tolérée chez des patients dont la glycémie n'était pas bien contrôlée au départ avec cette classe de médicament. Par contre, une différence entre les groupes, au désavantage de Xultophy^{MC}, est observée pour la variation du poids. Elle est cependant jugée non cliniquement significative puisqu'elle n'atteint pas le seuil de pertinence clinique de 5 % entre l'effet du médicament à l'étude et le comparateur, tel que reconnu par l'INESSS dans de précédents travaux. Finalement, les résultats d'une analyse de sous-groupes *post hoc* non publiée chez les patients avec un IMC de plus de 30 kg/m^{2}sont [redacted] à ceux de la population en intention de traiter. L'INESSS est d'avis que cette étude est peu pertinente étant donné l'utilisation d'un comparateur inadéquat qui ne permet pas de se prononcer quant à l'effet de l'association fixe par rapport à une thérapie optimisée.

<u>Utilisation de Xultophy^{MC} en cas de contrôle glycémique inadéquat avec une insuline basale</u>

Les études DUAL V (Lingvay 2016) et DUAL VII (Billings 2018) ont un devis similaire. Il s'agit d'essais multicentriques de non-infériorité de phase III, à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée de 26 semaines. L'étude DUAL V a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de Xultophy^{MC} à celles de l'insuline glargine, et DUAL VII à celles de l'association d'insuline glargine et d'insuline aspart. Les études DUAL V et DUAL VII regroupent respectivement 557 et 506 diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique était non optimal en dépit d'une thérapie à base de metformine à la dose maximale tolérée et d'insuline glargine à une dose quotidienne de 20 à 50 U. Ces patients devaient avoir une $HbA1_c$ située entre 7,0 et 10,0 % et un IMC de 40 kg/m^2 ou moins. Ils ont été répartis pour recevoir, en association avec la metformine, soit Xultophy^{MC} par voie SC une fois par jour à raison de 16 U (16U/0,6 mg) puis titré 2 fois par semaine à raison de 2 U jusqu'à une dose maximale de 50 U (50U/1,8 mg) ou une insulinothérapie par voie SC parmi les suivantes :

- Insuline glargine une fois par jour débutée à la dose prise avant l'étude, puis titrée 2 fois par semaine à raison de 2 U sans dose maximale (étude DUAL V);
- Insuline glargine une fois par jour débutée à la dose prise avant l'étude, puis titrée 2 fois par semaine à raison de 2 U jusqu'à une dose maximale de 50 U avec insuline aspart débutée à 4 U une fois par jour puis titrée 2 fois par semaine à raison de 1 U sans dose maximale jusqu'à 4 fois par jour (étude DUAL VII).

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

Les cibles glycémiques visées sont de 4,0 à 5,0 mmol/l à jeun le matin pour les patients traités avec Xultophy[MC] ou l'insuline glargine, et de 4,0 à 6,0 mmol/l à jeun durant la journée et au coucher pour les patients recevant l'insuline aspart. Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'$HbA1_c$ après 26 semaines par rapport à la valeur initiale. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence d'$HbA1_c$ entre les traitements à l'étude est inférieure à 0,3 %. Si le critère est satisfait, la supériorité est alors évaluée. Les principaux résultats, selon l'analyse sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats à 26 semaines des études DUAL V (Lingvay 2016) et DUAL VII (Billings 2018, HAS 2017)

Paramètre d'évaluation	DUAL V			DUAL VII		
	Xultophy[MC] n = 278	**Insuline glargine n = 279**	**Différence (IC95 %) valeur p**	**Xultophy[MC] n = 252**	**Insulines glargine/aspart n = 254**	**Différence ou RC (IC95 %) valeur p**
Variation moyenne d'$HbA1_c$ (%)[a]	- 1,81	- 1,13	- 0,59 (- 0,74 à - 0,45) p < 0,001	- 1,49[b]	- 1,48[b]	- 0,02 (- 0,17 à 0,10) p < 0,0001
Variation moyenne du poids corporel (kg)[a]	- 1,4	+ 1,8	- 3,20 (- 3,77 à - 2,64) p < 0,001	- 0,92	+ 2,64	- 3,57 (- 4,49 à - 2,95) p < 0,0001
Dose moyenne d'insuline (U)	41	66	- 25,47	40	84	- 44,5
Proportion de patients avec $HbA1_c$ < 7,0 % (%)	71,6	47,0	24,6	66	67	0,91[c]

$HbA1_c$: Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; kg : Kilogramme; RC : Rapport de cotes; U : Unités.

a Par rapport aux valeurs de base.

b Ce résultat provient de l'avis de la Haute Autorité de la Santé (HAS 2017).

c Rapport de cotes.

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

- Ces études sont jugées de qualité méthodologique acceptable, malgré certaines limites dont le devis ouvert et la titration non optimale des insulines glargine ou glargine/aspart. En effet, les patients du groupe Xultophy[MC] atteignent leur dose moyenne de traitement environ 10 semaines après le début de l'étude tandis que ceux recevant l'insuline glargine ou l'insuline glargine/aspart semblent titrer leurs doses jusqu'à la fin de l'étude, ce qui limite l'interprétation des résultats.
- Elles incluent un bon nombre de sujets, la répartition aléatoire a été effectuée de façon adéquate et la durée est suffisante pour évaluer l'effet antihyperglycémiant de Xultophy[MC].
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent puisqu'il s'agit d'un marqueur de substitution accepté.
- La marge de non-infériorité prédéfinie de 0,3 % est adéquate puisque c'est celle qui est habituellement reconnue pour ce type d'études par les agences règlementaires.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et comparables entre les groupes. Elles sont similaires à celles des patients de l'étude DUAL III. Les patients de l'étude DUAL V reçoivent en moyenne 32 U d'insuline avant le début de l'étude et ceux de l'étude DUAL VII en reçoivent 34 U. Les populations incluses sont représentatives des diabétiques de type 2 qui

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

seraient traités au Québec, même si les analogues du GLP-1 sont généralement administrés avant l'insuline.

- Les comparateurs sont adéquats puisqu'en pratique l'ajout d'une insuline prandiale ou l'augmentation de la dose d'insuline basale sont des approches thérapeutiques préconisées pour un diabète mal maîtrisé avec l'utilisation d'une dose stable d'insuline basale inférieure à 50 U.

Les résultats à 26 semaines démontrent que, en association avec la metformine, Xultophy^MC est non inférieur, et qu'il est supérieur à l'insuline glargine et non inférieur à l'association des insulines glargine/aspart quant à la variation de l'HbA1c à 26 semaines. Les résultats de l'analyse de sensibilité réalisée sur la population *per protocole* confirment la non-infériorité de Xultophy^MC pour ce paramètre. Notons que des différences entre les groupes en faveur de Xultophy^MC ont été observées pour la variation du poids, mais celles-ci ne sont pas jugées cliniquement significatives puisqu'elles n'atteignent pas le seuil de pertinence clinique reconnu par l'INESSS. Finalement, les résultats d'une analyse *post hoc* dans le sous-groupe de patients qui ont un IMC de plus de 30 kg/m^2 sont [redacted] avec ceux de la population en intention de traiter (Lingvay 2018 et données non publiées).

Innocuité

Environ 66 % des patients traités avec Xultophy^MC dans l'étude DUAL III rapportent au moins un effet indésirable comparativement à 63 % de ceux dont la thérapie à base d'un analogue du GLP-1 est inchangée. Toutefois, seulement 3,8 % des effets indésirables sont jugés liés à Xultophy^MC comparativement à 2,1 % pour la thérapie inchangée. Il est à noter que 32 % des patients traités avec Xultophy^MC ont expérimenté au moins un épisode d'hypoglycémie confirmée comparativement à 2,8 % de ceux traités avec l'analogue du GLP-1. Un plus grand nombre d'épisodes d'hypoglycémie confirmée ont toutefois été observés lorsqu'une sulfonylurée a été administrée en concomitance, et ce, dans les deux groupes.

Un pourcentage similaire d'effets indésirables a été observé entre les groupes dans les études DUAL V et DUAL VII, et peu d'entre eux sont de grade 3 ou plus. Par ailleurs, la majorité des effets indésirables ne sont pas attribuables aux traitements. Une proportion plus importante de patients traités avec Xultophy^MC ont rapporté des nausées comparativement à ceux qui recevaient l'association d'insulines glargine/aspart ou l'insuline glargine. Par contre, moins d'épisodes d'hypoglycémie confirmée ont été relevés avec Xultophy^MC comparativement aux autres groupes. En effet, dans l'étude DUAL VII, 19,8 % des patients du groupe Xultophy^MC comparativement à 52,6 % de ceux du groupe glargine/asparte ont rapporté au moins un épisode d'hypoglycémie (risque relatif de 0,39; $p < 0,0001$) tandis que, dans l'étude DUAL V, 2,23 épisodes d'hypoglycémie par patient-année ont été rapportés avec Xultophy^MC comparativement à 5,05 épisodes par patient-année avec l'insuline glargine ($p < 0,001$).

Comparaison indirecte entre Xultophy^MC et l'association libre de liraglutide et d'insuline basale

Puisqu'aucune donnée comparative provenant d'une étude contrôlée à répartition aléatoire n'est disponible entre Xultophy^MC et l'association libre de ses constituants, une comparaison indirecte (Freemantle) a été appréciée. Une analyse multivariée des données issues du groupe de patients recevant Xultophy^MC dans l'étude DUAL II (Buse 2014) et du groupe de patients recevant le liraglutide et une insuline basale (glargine ou détemir) dans l'étude LIRA-ADD2BASAL (Ahmann 2015) a été effectuée pour comparer l'efficacité de Xultophy^MC à ses composants pris en association libre. Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'$HbA1_c$ après 26 semaines par rapport à la valeur initiale. Bien

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

que le devis des deux études soit similaire, il n'y a pas eu d'analyse formelle de l'hétérogénéité, ce qui limite l'interprétation des résultats. Toutefois, les caractéristiques des patients des études incluses sont globalement similaires et un ajustement pour plusieurs paramètres jugés pertinents a été effectué. Ainsi, l'INESSS est d'avis que l'ensemble des données de cette comparaison indirecte, jugée de faible niveau de preuve, semblent indiquer que l'efficacité de Xultophy^MC est somme toute similaire à celle de l'association libre de ses constituants. L'INESSS est d'avis qu'en raison de la faiblesse de la preuve les résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence. Finalement, la comparaison du profil d'innocuité de Xultophy^MC par rapport à celui de l'association libre du liraglutide et de l'insuline basale n'a pas fait l'objet de l'analyse soumise, mis à part la fréquence d'épisodes d'hypoglycémie confirmée. Cette dernière semble toutefois similaire entre les deux groupes de traitement.

Perspective du clinicien

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

Il existe plusieurs options thérapeutiques pour le traitement du diabète de type 2, notamment la metformine, les inhibiteurs du DPP-4, les analogues du GLP-1, les inhibiteurs du SGLT2 (sodium glucose cotransporteur 2), les sécrétagogues de l'insuline et l'insuline. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases et les thiazolidinediones sont présentement peu utilisés. La metformine est le traitement de première intention standard et le choix des traitements subséquents varie en fonction des comorbidités des patients, mais l'ajout d'un inhibiteur du DPP-4 ou d'un inhibiteur du SGLT2 au biguanide est l'option la plus fréquemment choisie. Les traitements pharmacologiques par voie orale sont habituellement administrés avant les traitements injectables (analogue du GLP-1 et insuline). De plus, les analogues du GLP-1 sont généralement utilisés avant l'insuline qui demeure le traitement de dernier recours. L'insuline est toutefois le traitement de premier choix en cas de décompensation métabolique.

Selon les cliniciens, bien que Xultophy^MC soit une association de deux traitements déjà commercialisés, il pourrait permettre à certains patients de faire une injection de moins par jour comparativement à l'association libre de liraglutide et d'insuline basale. Notons toutefois que les patients peuvent recevoir du dulaglutide au lieu du liraglutide. Celui-ci est administré une fois par semaine, réduisant par le fait même l'avantage qui pourrait être conféré à Xultophy^MC. Par ailleurs, il est difficile pour les cliniciens d'identifier les patients qui pourraient bénéficier de ce traitement à doses fixes et ainsi d'établir sa place dans l'algorithme de traitement actuel. De plus, le fait qu'une seule teneur soit disponible les obligera à recommencer la titration; chacun des constituants de Xultophy^MC ne pourra être titré de façon indépendante, ce qui rendra difficile l'optimisation du traitement.

Finalement, aucune étude qui aurait évalué l'effet de Xultophy^MC sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pu être répertoriée. Selon les experts consultés, il est attendu que l'effet de Xultophy^MC sur les événements cardiovasculaires est similaire aux effets de ses constituants.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

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

Besoin de santé

Le diabète de type 2 est une maladie courante avec des conséquences non négligeables sur la qualité de vie des patients qui en sont atteints. Le besoin de santé est ainsi jugé très important. Malgré la mise en application de programmes de prévention et de nombreux avancements thérapeutiques, plusieurs patients ne parviennent pas à maîtriser leur glycémie et sont à risque de complications microvasculaires et macrovasulaires. De nouveaux traitements efficaces, bien tolérés et faciles à utiliser sont souhaitables. Cependant, Xultophy^MC^ est une association de deux traitements déjà commercialisés. Ainsi, il ne peut combler le besoin de santé identifié. Il représente au plus une option supplémentaire pour la prise d'un analogue du GLP-1 et d'une insuline basale.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Xultophy^MC^ pour le traitement du diabète de type 2 n'est pas démontrée.

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

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'études dont la qualité méthodologique est acceptable, mais elles comportent des lacunes qui limitent l'interprétation des résultats ou la transposition de ceux-ci à la population québécoise.
- La comparaison de Xultophy^MC^ avec le maintien d'un analogue du GPL-1 chez les patients dont la glycémie n'est pas contrôlée avec cette classe de médicament à la dose maximale tolérée n'est pas pertinente.
- Xultophy^MC^ est non inférieur, et supérieur, à l'insuline glargine et non inférieur à l'association des insulines glargine/aspart quant au contrôle glycémique.
- Le fait qu'une seule teneur à doses fixes de Xultophy^MC^ soit disponible est déploré, car elle obligerait à recommencer la titration et rendrait difficile l'optimisation du traitement. Plusieurs teneurs auraient permis une titration indépendante de chacun des constituants.
- Les personnes qui pourraient tirer un avantage de Xultophy^MC^ au Québec ne sont pas facilement identifiables et, par conséquent, la place de ce médicament dans l'algorithme de traitement actuel n'est pas établie.
- Aucune donnée ne permet de démontrer que Xultophy^MC^ entraîne une amélioration de l'adhésion thérapeutique ou de la qualité de vie des patients par rapport à l'utilisation de l'association libre de liraglutide et d'insuline basale.
- Xultophy^MC^ ne comble pas de besoin de santé étant donné qu'il s'agit d'une association de deux traitements déjà remboursés et qu'il n'a pas démontré d'avantages par rapport à eux. Il représente au plus une option supplémentaire pour la prise d'un analogue du GLP-1 et d'une insuline basale.
- La pertinence clinique de cette association à doses fixes n'est pas démontrée.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence de la santé publique du Canada (ASPC).** Le diabète au Canada. Mise à jour 14 novembre 2017. [En ligne. Page consultée le 13 juin 2019] : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/diabete-canada-faits-saillants-systeme-surveillance-maladies-chroniques.html
- **Ahmann A, Rodbard H, Rosenstock J, et coll.** Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 2015;17:1056–64.
- **Billings LK, Doshi A, Gouet D, et coll**. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: the DUAL VII randomized clinical trial. Diabetes Care 2018;41(5):1009-16.
- **Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, et coll.** Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). Diabetes Care 2014;37(11):2926-33.
- **Diabetes Canada**. Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2018;42(Suppl 1):S1–S325.
- **Freemantle N, Mamdani M, Vilsboll T, et coll.** IDegLira versus alternative intensification strategies in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin therapy. Diabetes Ther 2015;6(4):573-91.
- **Lingvay I, Harris S, Jaeckel E, et coll.** Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) was effective across a range of dysglycaemia and body mass index categories in the DUAL V randomized trial. Diabetes Obes Metab 2018;20(1):200-5.
- **Lingvay I, Perez Manghi F, Garcia-Hernandez P, et coll**. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. JAMA 2016;315(9):898-907.
- **Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et coll**. The efficacy of IDegLira (insulin degludec/liraglutide combination) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled with a GLP-1 receptor agonist and oral therapy: DUAL III randomized clinical trial. Diabetes Ther 2017;8(1):101-14.
- **Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et coll.** Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311–22.
- **Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et coll**. Efficacity and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Eng J Med 2017;377:723-32.
- **ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et coll**. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319–28.

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

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

YERVOY[MC] – Mélanome avancé ou métastatique

Avis transmis à la ministre en août 2019

Marque de commerce : Yervoy
Dénomination commune : Ipilimumab
Fabricant : B.M.S.
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 5 mg/ml (10 ml et 40 ml)

Modification d'une indication reconnue

En mai 2019, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a recommandé à la ministre de modifier les indications reconnues de Yervoy[MC] pour le traitement d'un mélanome non résécable ou métastatique. Cette recommandation a été transmise dans le cadre des travaux de réévaluation des médicaments en oncologie. L'indication reconnue qui résulte, d'une part, des modifications en lien avec l'harmonisation des libellés et, d'autre part, de la fusion des deux indications aurait dû être la suivante :

- en monothérapie pour le traitement d'un mélanome non résécable ou métastatique, chez les personnes :
  - sans métastase cérébrale ou ayant des métastases cérébrales traitées et stables;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  La dose maximale pour l'ipilimumab est de 3 mg/kg toutes les 3 semaines. L'autorisation est donnée pour un maximum de 4 doses.

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

Avis transmis à la ministre le 12 août 2019
Annexe I

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Précisions/listes/conditions
AKCEA	Tegsedi	inotersen	Sol. Inj. S.C. (ser)	189 mg/ml (1,5 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicaments d'exception Atténuation du fardeau économique
ALNYLAM	Onpattro	patisiran	Sol. Perf. I.V.	2 mg/ml (5 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicaments d'exception Atténuation du fardeau économique
B.M.S	Yervoy	ipilimumab	Sol. Perf. I. V.	5 mg/ml (10 ml et 40 ml)	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Listes des médicaments - Établissements Médicaments d'exception
EISAI	Lenvima	lenvatinib	Trousse	12 mg : 4 mg (15 caps.)	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Listes des médicaments Médicaments d'exception
EISAI	Lenvima	lenvatinib	Trousse	4 mg : 4 mg (5 caps.)	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Listes des médicaments Médicaments d'exception
EISAI	Lenvima	lenvatinib	Trousse	8 mg : 4 mg (10 caps.)	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Listes des médicaments Médicaments d'exception
INDIVIOR	Sublocade	buprénorphrine	Sol. Inj. S.C. (ser)	100 mg/0,5 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicaments d'exception Atténuation du fardeau économique
INDIVIOR	Sublocade	buprénorphrine	Sol. Inj. S.C. (ser)	300 mg/1,5 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicaments d'exception Atténuation du fardeau économique

MERCK	Keytruda	pembrolizumab	Pd. Perf. I.V.	50 mg	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Listes des médicaments - Établissements Médicaments d'exception Atténuation du fardeau économique
MERCK	Keytruda	pembrolizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (4 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments - Établissements Médicaments d'exception Atténuation du fardeau économique
N. NORDISK	Xultophy	insuline dégludec/liraglutide	Sol. Inj. S.C. (stylo)	100 U-3,6 mg/ml (3 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
PALADIN	Envarsus PA	tacrolimus (greffe hépatique)	Co. L.A.	0,75 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
PALADIN	Envarsus PA	tacrolimus (greffe hépatique)	Co. L.A.	1 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
PALADIN	Envarsus PA	tacrolimus (greffe hépatique)	Co. L.A.	4 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
PALADIN	Envarsus PA	tacrolimus (greffe rénale)	Co. L.A.	0,75 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicaments d'exception
PALADIN	Envarsus PA	tacrolimus (greffe rénale)	Co. L.A.	1 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicaments d'exception
PALADIN	Envarsus PA	tacrolimus (greffe rénale)	Co. L.A.	4 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicaments d'exception
SANOFIAVEN	Kevzara	sarilumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	150 mg/1,14 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicaments d'exception Atténuation du fardeau économique
SANOFIAVEN	Kevzara	sarilumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	200 mg/1,14 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicaments d'exception Atténuation du fardeau économique

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