

ENVARUSUS 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 unique quotidienne. 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.

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 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 préspecifié au protocole est de 9 % 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. 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'altérerait 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

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).

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 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.

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 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 préspecifié 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.
- 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

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).

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 ■ pour Envarsus PA^{MC} contre ■ 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 (■ % contre ■ % 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.

Greffe hépatique

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 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,

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'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 unique quotidienne 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.

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

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'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 unquotidienne 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 unquotidienne 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 tacrolimus 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. 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.

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 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).

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 différentes. Toutefois, il a entre autres apporté les changements 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).

- 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 1^{er} 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 \$).

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,

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).

puisque 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	■ %	3,75 %
Nombre de nouveaux patients greffés (<i>de novo</i>)	■	293
Proportion des patients assurés RAMQ	■ %	48 %
Nombre total de patients admissibles au traitement (3 ans)	■, ■ et ■	1 939, 2 011 et 2 087
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché (3 ans) Nouveaux patients greffés (<i>de novo</i>) Patients sous traitement et stables	■ %, ■ % et ■ % ■ %, ■ % et ■ %	1,7 %, 3,1 % et 5,1 % 0 %
Provenance des parts de marché	Prograf ^{MC} (et version générique), Advagraf ^{MC} (■)	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}	■ \$ ^b et ■ \$ ^c ■ \$ ^b et ■ \$ ^c ■ \$ ^b et ■ \$ ^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 1^{er} 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 ■ patients, des économies de ■ \$ 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^{fMC} 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^{fMC} : 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^{fMC} 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^{fMC} et d'Advagraf^{fMC}.
- 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 efficace 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).