AVIS AU MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN AOÛT 2020

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
10 août 2020

Québec

Avis transmis au ministre en août 2020

TABLE DES MATIÈRES

ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES INJECTABLES À ACTION PROLONGÉE 4
TROUBLES PSYCHOTIQUES ET AFFECTIFS *4*

CIMZIA[MC] 16
PSORIASIS EN PLAQUES *16*

DUOBRII[MC] 32
PSORIASIS EN PLAQUES *32*

ENTYVIO[MC] 43
COLITE ULCÉREUSE *43*

INFLECTRA[MC] 54
TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CROHN CHEZ LES ENFANTS *54*

NIVESTYM[MC] 59
NEUTROPÉNIE *59*

PDP-LEVETIRACETAM[MC] 63
ÉPILEPSIE *63*

RIXIMYO[MC] 73
LYMPHOME NON HODGKINIEN, LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE *73*

SOLIRIS[MC] 81
TRAITEMENT DU TROUBLE DU SPECTRE DE LA NEUROMYÉLITE OPTIQUE *81*

STRENSIQ[MC] 96
HYPOPHOSPHATASIE *96*

VELCADE[MC] 113
ONCOLOGIE *113*

XTANDI[MC] 124
CANCER DE LA PROSTATE MÉTASTATIQUE SENSIBLE À LA CASTRATION *124*

ERLEADA[MC] – CANCER DE LA PROSTATE 144

ZEJULA[MC] 147
TRAITEMENT D'ENTRETIEN DU CANCER DE L'OVAIRE *147*

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

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

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

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

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

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

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

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

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

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

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

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

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

Présidente

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

Vice-président

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Membres citoyens

Mme Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

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

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

ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES INJECTABLES À ACTION PROLONGÉE

Troubles psychotiques et affectifs

Avis transmis au ministre en août 2020

Marques de commerce : Abilify Maintena
Dénomination commune : aripiprazole
Fabricants : Otsuka Can

Marques de commerce : Invega Sustenna et Invega Trinza
Dénomination commune : palipéridone (palmitate de)
Fabricant : Janss. Inc

Marque de commerce : Risperdal Consta
Dénomination commune : rispéridone
Fabricant : Janss. Inc

Transfert à la section régulière

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de transférer Abilify Maintena[MC], Invega Sustenna[MC], Invega Trinza[MC] et Risperdal Consta[MC] à la section régulière des listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Les antipsychotiques aident à prévenir les rechutes chez les patients atteints d'un trouble psychotique ou d'une maladie affective. Plusieurs antipsychotiques, dont l'action passe par la modulation des concentrations de la dopamine, figurent sur les listes des médicaments.

Les antipsychotiques injectables à action prolongée (APAP) typiques, soit Fluanxol dépôt[MC] (flupentixol), Haldol[MC] LA (halopéridol et versions génériques) et Clopixol dépôt[MC] (zuclopenthixol), sont inscrits à la section régulière des listes des médicaments. Les APAP atypiques, soit Abilify Maintena[MC] (aripiprazole), Invega Sustenna[MC] (palipéridone) et Risperdal Consta[MC] (rispéridone), sont actuellement inscrits à la section des médicaments d'exception. Ils sont remboursés pour les personnes inobservantes ainsi que pour celles n'ayant pas obtenu un contrôle satisfaisant des symptômes ou étant intolérantes aux antipsychotiques typiques injectables à action prolongée. Quant à Invega Trinza[MC] (palipéridone), il est inscrit à la section des médicaments d'exception et peut être remboursé chez les personnes qui reçoivent des injections mensuelles d'Invega Sustenna[MC] depuis au moins 4 mois.

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

Il s'agit d'une évaluation réalisée à l'initiative de l'INESSS, à la suite de la réception d'une lettre de l'Association des psychiatres du Québec qui fait état du décalage entre les indications de paiement des APAP atypiques et la pratique clinique. En réponse aux préoccupations des cliniciens, l'INESSS a évalué la pertinence de modifier les critères de remboursements des APAP atypiques et la possibilité de procéder au transfert à la section régulière des listes. Cette demande est appuyée par plusieurs études réalisées au sein de la population québécoise.

BREF HISTORIQUE

Juin 2005	Risperdal Consta^MC – Ajout sur les listes des médicaments – Médicament d'exception
Juin 2011	Invega Sustenna^MC – Ajout sur les listes des médicaments – Médicament d'exception
Octobre 2014	Abilify Maintena^MC – Ajout sur les listes des médicaments – Médicament d'exception
Février 2017	Invega Trinza^MC – Ajout sur les listes des médicaments – Médicament d'exception

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

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

Analyse des données

La valeur thérapeutique d'Abilify Maintena^MC, d'Invega Sustenna^MC, d'Invega Trinza^MC et de Risperdal Consta^MC a déjà été reconnue lors de leur inscription à la section des médicaments d'exception des listes. Rappelons qu'en raison de leur profil d'innocuité, les antipsychotiques atypiques sont préférés aux antipsychotiques typiques, qu'ils soient sous forme orale ou injectable à action prolongée, et ce, malgré une efficacité similaire. De plus, l'aripiprazole, la lurasidone et la ziprasidone possèdent un profil d'innocuité plus favorable que les autres antipsychotiques atypiques inscrits sur les listes.

Pour la présente évaluation, les données portant sur l'utilisation des ressources en santé sont retenues et présentées dans la section des conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux. Les avantages et les inconvénients différentiels entre la forme orale et injectable à action prolongée y sont aussi énoncés.

Perspective du patient

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

Perspective du clinicien

Pendant son évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de l'Association des psychiatres du Québec. Les éléments mentionnés proviennent de cette lettre et des cliniciens consultés par l'INESSS.

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

Un traitement rapide des épisodes psychotiques est essentiel pour éviter la dégradation du fonctionnement psychosocial. Les antipsychotiques atypiques sont préférés aux antipsychotiques typiques en raison de leur profil d'innocuité. Les APAP atypiques sont efficaces et sécuritaires. Les psychiatres soulignent les avantages de cette formulation, soit une meilleure observance, des concentrations plasmatiques plus stables réduisant les effets indésirables, une réduction des rechutes et une réduction des réhospitalisations. De plus, les formulations orales nécessitent un suivi constant de l'observance par les proches, ce qui peut contribuer à causer des tensions familiales et affaiblir le réseau de soutien du patient. Au Québec, l'utilisation des APAP atypiques reste faible. L'attitude des psychiatres par rapport aux traitements injectables explique en partie ce sous-usage.

Les cliniciens rappellent que de nombreux guides de pratique clinique placent les APAP en première intention (Stip 2019, Remington 2017). Ils déplorent qu'au Québec l'inobservance à un traitement par voie orale ou l'essai d'un APAP typique soit nécessaire pour permettre le remboursement des APAP atypiques.

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

Le coût annuel de traitement par les différents APAP atypiques varie de 5 271 à 7 907 $ à raison d'une administration mensuelle ou trimestrielle. Ce coût est supérieur à celui des antipsychotiques oraux typiques (37 à 724 $), des APAP typiques (180 à 1 287 $) et des antipsychotiques atypiques oraux (232 à 3 213 $). Ces coûts sont calculés à partir des posologies recommandées par leurs monographies respectives et des doses moyennes provenant d'avis d'experts et d'une méta-analyse en réseau (Leucht 2020). Cette dernière est une analyse dose-réponse permettant entre autres de déterminer les doses efficaces à 95 % des différents antipsychotiques.

Du point de vue pharmacoéconomique, le choix du devis repose sur l'appréciation des données cliniques comparatives entre les différentes classes d'antipsychotiques (Kishimoto 2013, Lachaîne 2015, MacEwan 2016, Munday 2019, Stip 2018, Stip 2019, Taipale 2018, Tiihonen 2011, Tiihonen 2017 et Kishimoto 2014). Ainsi, deux analyses coût-conséquences en découlent; elles portent sur les deux populations susceptibles de bénéficier du transfert à la section régulière des listes des médicaments des APAP typiques; il s'agit des patients inobservants, présumés inobservants ou dont l'observance n'est pas connue (ci-après, *population inobservante*) et les patients observants ou présumés observants (ci-après, *population observante*). Il est toutefois important de préciser que certains de ces patients ont actuellement recours à ces antipsychotiques injectables, dans la mesure où leur indication de paiement est respectée. Les différents éléments cliniques et économiques pouvant être mis de l'avant pour chacune des classes d'antipsychotiques d'intérêt, et ce, pour chaque population, sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

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

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant les différentes classes d'antipsychotiques aux APAP atypiques pour le traitement des troubles psychotiques et affectifs de la population inobservante

	Oraux typiques	APAP typiques	Oraux atypiques	APAP atypiques
DONNÉES CLINIQUES				
Efficacité[a]	Tendance vers un avantage des APAP atypiques sur les traitements oraux, mais efficacité comparable à celle des APAP typiques.			
	Avantage les APAP typiques et atypiques			
Profil d'innocuité	Profil d'innocuité des antipsychotiques atypiques avantageux par rapport à celui des antipsychotiques typiques. Le profil d'innocuité des antipsychotiques atypiques oraux et celui des injectables sembleraient similaires.			
	Avantage les antipsychotiques atypiques oraux et APAP atypiques			
AUTRES DONNÉES				
Voie d'administration	Orale	IM	Orale	IM
Fréquence d'administration	1 à 4 fois par jour	Toutes les 2 à 4 semaines	1 à 2 fois par jour	Toutes les 2 à 4 semaines
Observance thérapeutique	Meilleure adhésion au traitement par APAP, du fait du suivi plus étroit lié à la fréquence des contacts avec l'équipe traitante et de l'administration du traitement par un professionnel de la santé.			
Stigmatisation	L'APAP diminue la stigmatisation, par rapport à la prise quotidienne d'un traitement en milieu scolaire, au travail ou devant des membres de la famille.			
Avantage les APAP typiques et atypiques				
DONNÉES ÉCONOMIQUES				
Coûts de traitement annuels pondérés[b]	Minimal : 207 $ Maximal : 1 764 $	Minimal : 147 $ Maximal : 238 $	Minimal : 384 $ Maximal : 1 331 $	Minimal : 4 163 $ Maximal : 9 326 $
Coûts de traitement annuels pondérés selon la dose moyenne[b]	774 $			6 978 $
Coûts d'administration annuels – système de soins	s. o.	203 à 406 $	s. o.	203 à 406 $
Utilisation annuelle des ressources – système de soins	Diminution de la consommation de ressources associées aux hospitalisations et visites aux urgences sous APAP. Toutefois, augmentation du nombre de visite en clinique externes.			
Perte de productivité annuelle[c]	s. o.	1 322 à 2 644 $	s. o.	1 322 à 2 644 $
Aucune conclusion possible				

IM : Intramusculaire; APAP : Antipsychotiques à action prolongée; s. o. : Sans objet.

a L'efficacité comprend le taux de rechute, le risque et le taux de réhospitalisation, la durée de réhospitalisation et la mortalité toute cause.

b Les coûts sont pondérés sur la base des statistiques de facturation de la RAMQ dans la période s'échelonnant du 1er janvier au 31 décembre 2019.

c Les coûts de perte de productivité se limitent à ceux qui découlent du temps requis par l'administration du traitement.

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

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant les différentes classes d'antipsychotiques aux APAP atypiques pour le traitement des troubles psychotiques et affectifs de la population observante

	Oraux typiques	APAP typiques	Oraux atypiques	APAP atypiques
DONNÉES CLINIQUES				
Efficacité	Tendance vers une efficacité comparable entre les classes de traitement.			
	Aucune classe n'est avantagée			
Profil d'innocuité	Profil d'innocuité des antipsychotiques atypiques avantageux par rapport à celui des antipsychotiques typiques. Le profil des antipsychotiques atypiques oraux et celui des injectables sembleraient similaires.			
	Avantage les antipsychotiques atypiques oraux et APAP atypiques			
AUTRES DONNÉES				
Voie d'administration	Orale	IM	Orale	IM
Fréquence d'administration	1 à 4 fois par jour	Toutes les 2 à 4 semaines	1 à 2 fois par jour	Toutes les 2 à 4 semaines
Observance thérapeutique	Observance thérapeutique non différentielle entre les traitements.			
Stigmatisation	L'APAP diminue la stigmatisation, par rapport à la prise quotidienne d'un traitement en milieu scolaire, au travail ou devant des membres de la famille.			
Avantage les APAP typiques et atypiques				
DONNÉES ÉCONOMIQUES				
Coûts de traitement annuels pondérés[a]	Minimal : 207 $ Maximal : 1 764 $	Minimal : 147 $ Maximal : 238 $	Minimal : 384 $ Maximal : 1 331 $	Minimal : 4 163 $ Maximal : 9 326 $
Coûts de traitement annuels pondérés selon la dose moyenne[a]	774 $			6 978 $
Coûts d'administration annuels – système de soins	s. o.	203 à 406 $	s. o.	203 à 406 $
Utilisation annuelle des ressources – système de soins	L'utilisation des ressources n'est pas différentielle entre les traitements.			
Perte de productivité annuelle[b]	s. o.	1 322 à 2 644 $	s. o.	1 322 à 2 644 $
Avantage les antipsychotiques oraux typiques et atypiques				

IM : Intramusculaire; APAP : Antipsychotiques à action prolongée; s. o. : Sans objet.

a L'efficacité comprend le taux de rechute, le risque et le taux de réhospitalisation, la durée de réhospitalisation et la mortalité toute cause.

b Les coûts sont pondérés sur la base des statistiques de facturation de la RAMQ dans la période s'échelonnant du 1er janvier au 31 décembre 2019.

c Les coûts de perte de productivité se limitent à ceux qui découlent du temps requis par l'administration du traitement.

Ces analyses qui comparent les conséquences et les coûts des différentes classes d'antipsychotiques aux antipsychotiques atypiques injectables à action prolongée pour la population inobservante et observante ont conduit à plusieurs constats pharmacoéconomiques :

- Un avantage est observé en faveur des antipsychotiques typiques et atypiques injectables à action prolongée quant à l'efficacité en vie réelle de ces produits pour la population inobservante. Selon des données de vie réelles (Kishimoto, Lachaîne, MacEwan, Munday, Stip, Stip, Taipale, Tiihonen et Tiihonen), ces traitements ont un effet avantageux comparativement aux antipsychotiques typiques et atypiques oraux quant au taux de rechute, au risque et au taux de réhospitalisation, à

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

la durée de l'hospitalisation et à la mortalité. Toutefois, il n'y aurait pas de différence d'efficacité entre les APAP typiques et atypiques.

- Pour une population observante, la documentation scientifique (Kishimoto) démontre une efficacité comparable entre les différentes classes d'antipsychotiques. Ainsi, pour cette population, aucun avantage d'efficacité n'est octroyé aux antipsychotiques atypiques injectables.
- Le profil d'innocuité des antipsychotiques atypiques semble avantageux comparativement à celui des antipsychotiques typiques. En outre, les études semblent démontrer un profil d'innocuité similaire entre les traitements atypiques oraux et les injectables atypiques.
- Dans la population inobservante, l'observance thérapeutique est grandement améliorée par la prise d'un antipsychotique injectable, comparativement à un traitement oral. Cette adhésion accrue s'explique entre autres par le suivi plus étroit dû à la fréquence plus importante des contacts avec l'équipe traitante et à l'administration du traitement par un professionnel de la santé. Ainsi, un avantage est conféré aux APAP comparativement aux antipsychotiques oraux. D'ailleurs, il est présumé que l'observance thérapeutique entre les APAP atypiques et les APAP typiques est similaire.
- Selon la dose recommandée par les monographies de produits et la dose moyenne obtenue dans Leucht, validée par les experts consultés, le coût de traitement annuel pondéré des APAP atypiques (6 978 $) est supérieur à celui des comparateurs (774 $). À ce coût s'ajoutent les coûts d'administration pour les patients ayant recours aux antipsychotiques injectables. Ainsi, selon la fréquence d'administration, des coûts supplémentaires annuels de 203 à 406 $ s'ajoutent.
- La consommation de ressources médicales chez la population inobservante qui ont débuté avec un traitement oral et qui ont par la suite pris un APAP est différentielle. En effet, des études (Lachaîne, Munday et Stip) ont démontré que les APAP permettent de diminuer la consommation de ressources associées aux hospitalisations et les visites d'urgence, mais augmentent le nombre de visites en clinique externe. Cependant, il n'y aurait pas de différence de consommation de ressources entre les APAP atypiques et les APAP typiques.
- En raison du temps associé à l'administration du traitement, la perte de productivité annuelle est plus importante chez les patients prenant un APAP comparativement à ceux recevant une formulation orale. Les coûts liés à la perte de productivité sont de 0 $ pour les traitements oraux et de 1 322 à 2 644 $ pour les APAP, selon la fréquence d'administration. Cependant, lorsque la durée et la fréquence des hospitalisations sont considérées, il est possible que les coûts en lien avec la perte de productivité soient à l'avantage des APAP dans la population inobservante. Néanmoins, la perte de productivité serait somme toute similaire entre les APAP atypiques et les APAP typiques.

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

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

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

L'observance est un enjeu majeur chez les personnes souffrant de maladies psychotiques ou affectives. Dans l'étude CATIE, 74 % des patients avaient cessé leur médication après 18 mois (Lieberman 2005). La variation du taux d'observance dans la documentation scientifique s'explique par la population sélectionnée, des définitions différentes, des méthodes de mesure qui varient et la durée du suivi. L'amélioration de l'observance permet, entre autres, de réduire le taux de rechute et d'hospitalisation. D'ailleurs, les APAP ont été développés pour améliorer l'observance.

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever les données portant sur la comparaison des APAP et des antipsychotiques oraux pour l'utilisation des ressources en santé. Parmi les études analysées, les suivantes sont décrites : Stip 2018, Lachaîne 2015 et Adel-Baki 2020.

L'étude de Stip (2018) est une cohorte rétrospective utilisant les bases de données de la Régie d'assurance maladie du Québec (RAMQ) afin d'évaluer l'utilisation des ressources en santé chez les utilisateurs d'APAP. Les 3 957 sujets, dont 1 996 schizophrènes, ont été inclus puisqu'ils avaient reçu un APAP typique ou atypique entre le 1er janvier 2008 et le 31 mars 2012, étaient inscrits à la RAMQ dans l'année précédant et suivant la prescription de l'APAP et avaient un problème de santé mentale tel que défini par les codes *International Classification of Diseases - neuf* (ICD-9). L'étude s'intéresse à deux cohortes, soit les sujets ayant un problème de santé mentale et les sujets ayant un diagnostic de schizophrénie. La date index correspond à la date de la première prescription d'APAP. Afin d'évaluer l'utilisation des ressources en santé, l'utilisation des ressources dans l'année précédant la prescription d'APAP est comparée à celle de l'année suivant la prescription. Les paramètres d'évaluation sont les hospitalisations, les hospitalisations aux soins intensifs, les visites à l'urgence, les visites en clinique externe et les médicaments. Des tests-t pairés et des tests Chi-carré sont utilisés avec un seuil de signification bilatéral de 0,05.
Les éléments clés relevés lors de l'analyse de cette étude sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de cohorte dans laquelle des biais de confusion et de sélection sont possibles en l'absence d'une répartition aléatoire. Cependant, ce devis permet de prendre en compte l'observance thérapeutique.
- Cette étude inclut des sujets ayant des comorbidités psychiatriques et physiques, ce qui permet une validité externe adéquate.
- Cette étude étant réalisée au Québec, la population à l'étude correspond à la nôtre.
- Cependant, les codes ICD-9 sont souvent mal documentés dans les bases de données utilisées, ce qui affecte la validité interne de l'étude.
- L'étude est de courte durée comparativement à la durée du traitement pour les maladies psychotiques ou affectives. Ainsi, il est impossible d'évaluer les bénéfices à long terme.

En ce qui concerne la cohorte des sujets ayant un problème santé mentale, 41,9 % des sujets reçoivent Risperdal Consta^MC^, 10 % Invega Sustenna^MC^, 8,6 % Haldol^MC^ LA, 16,7 % Modecate^MC^ Concentré, 17,9 % Clopixol dépôt^MC^ et 5,0 % Fluanxol dépôt^MC^. Abilify Maintena^MC^ et Invega Trinza^MC^ n'étaient pas commercialisés au Canada lors de la réalisation de cette étude. Avec la prescription d'APAP, il y a une diminution du nombre et de la durée des hospitalisations, des hospitalisations aux soins intensifs et des visites à l'urgence. Bien que le nombre de visites en clinique externe demeure stable, le nombre de visites chez un psychiatre augmente. Quant au nombre de prescriptions, il est aussi à la hausse. Cela se traduit par une diminution des coûts associés aux ressources médicales (excluant les médicaments) et des ressources en santé (incluant les médicaments). Les économies sont d'environ 29 876 $ par patient dans

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

l'année suivant l'introduction d'un APAP. Malgré un coût d'acquisition plus élevé des médicaments, des économies sont générées lorsqu'on considère l'ensemble des ressources en santé.

Pour la cohorte des sujets atteints de schizophrénie, 51,1 % recevaient des APAP typiques et 48,9 % des APAP atypiques. La répartition entre les différents antipsychotiques est similaire à celle de la cohorte ayant un problème de santé mentale. Les sujets recevant un antipsychotique atypique sont plus jeunes et plus souvent de sexe masculin que ceux recevant des antipsychotiques typiques. Pour ce qui est de l'utilisation des ressources en santé, il n'y a pas de différences significatives entre les sujets ayant un diagnostic de schizophrénie et ceux ayant un problème de santé mentale. Les économies sont d'environ 31 924 $ par patient dans l'année suivant l'introduction d'un APAP typique et d'environ 35 100 $ par patient lorsqu'un APAP atypique est prescrit. Ainsi, les économies sont présentes en ce qui concerne tant les antipsychotiques typiques que les atypiques.

L'étude de Lachaîne (2015) est une cohorte rétrospective utilisant les bases de données de la RAMQ afin d'évaluer l'utilisation des ressources en santé chez les patients atteints de schizophrénie utilisant des APAP. Cette cohorte inclut 1 992 sujets âgés de 20 ans ou plus, ayant un diagnostic de schizophrénie (code ICD-9), ayant reçu un APAP entre le 1er janvier 2008 et le 31 mars 2012 et étant inscrit à la RAMQ dans l'année précédant et suivant la date index. La première prescription d'APAP correspond à la date index. Afin d'évaluer l'utilisation des ressources en santé, l'utilisation des ressources dans l'année précédant la prescription d'un APAP est comparée à celle de l'année suivant la prescription. Les paramètres d'évaluation sont les hospitalisations, les visites à l'urgence, les visites en clinique externe et les médicaments. Des tests-t pairés et des tests de McNermar's sont utilisés avec un seuil de signification bilatéral de 0,05. Cette étude évalue aussi l'observance, en se basant sur un *medication possession ratio* (MPR) supérieur ou égal à 0,80, et la persistance qui correspond au nombre de jours consécutifs de médicament pendant le premier traitement injectable.

L'observance dans l'année précédant l'instauration d'un APAP est de 29,0 % (27,2 % en excluant la quétiapine), alors qu'elle est de 37,5 % dans l'année suivante. Le MPR passe de 0,44 à 0,58 respectivement dans l'année précédant et suivant l'instauration de l'antipsychotique injectable. Notons toutefois qu'avoir la médication en sa possession n'implique pas nécessairement que le patient la prend. La persistance moyenne est de 217,2 jours (médiane 237 jours) suivant l'instauration de l'antipsychotique injectable. En ce qui a trait à l'utilisation des ressources, une diminution du nombre et de la durée des hospitalisations de toutes causes, liées à la santé mentale ou à la schizophrénie, est observée ainsi qu'une diminution des visites à l'urgence pour la schizophrénie. Bien que le nombre de visites chez un psychiatre reste stable, le nombre de visites en clinique externe augmente. Les coûts des ressources en santé pour l'année précédant l'introduction de l'APAP sont de 24 382 $, alors qu'ils sont de 13 090 $ dans l'année suivant son introduction. Ainsi, chez un même patient, l'usage d'APAP réduit les coûts par rapport à l'usage d'un antipsychotique oral.

L'étude d'Abdel-Baki est une étude de cohorte prospective réalisée au Québec, ayant pour but d'évaluer les taux de rechutes et d'hospitalisation dans les trois ans suivant un premier épisode psychotique. Elle inclut 269 patients âgés de 18 à 30 ans ayant eu un premier épisode psychotique entre 2005 et 2012. Une rechute est définie comme une exacerbation des symptômes nécessitant une visite à l'urgence, une hospitalisation, une consultation en clinique externe avec ajustement de la médication ou une intensification du suivi par la clinique d'intervention précoce. La cohorte comprend 4 groupes, soit APAP

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

seulement (n = 25), APAP en premier (n = 23), antipsychotique oral seulement (n = 244) et antipsychotique oral en premier (n = 124). Des courbes de Kaplan-Meier sont utilisées pour évaluer le délai d'une rechute ou d'une hospitalisation. Aucun ajustement statistique selon les différences entre les groupes n'a été réalisé.

Les caractéristiques de base varient entre les groupes sur de nombreux paramètres. Les patients recevant un antipsychotique oral ont un fonctionnement de base plus élevé et un meilleur pronostic que les patients recevant un APAP. Cependant, le score PANSS (*Positive and Negative Symptoms Scale*) moyen est similaire entre les groupes. Il y a eu 14,2 % de pertes au suivi. Au cours du suivi, 68,8 % des patients ont rechuté et 50,7 % ont été hospitalisés. Les taux de rechutes et d'hospitalisations sont plus élevés dans le groupe de l'antipsychotique oral en premier, alors qu'ils sont similaires entre les autres groupes. Dans le groupe de l'antipsychotique oral en premier, plus de la moitié ont rechuté au bout d'un an, alors que le délai moyen de rechute est de deux ans dans les autres groupes. Les résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence puisque certains groupes contiennent peu de patients. Ainsi, malgré un pronostic plus défavorable dans le groupe de l'antipsychotique injectable seulement, le taux de rechutes et d'hospitalisations sont similaires à ceux des groupes de l'antipsychotique injectable en premier et de l'antipsychotique oral seulement.

Bien que l'INESSS ait concentré son évaluation sur les données québécoises, il a aussi considéré les études réalisées sur d'autres populations (Kane 2015, Lafeuille 2014, Lähteenvuo 2018, Munday 2019, Pilon 2017, Taipale 2018, Thiihonen 2011, Thiihoren 2017, Yan 2018). Globalement, celles-ci montrent des résultats similaires à ceux observés au Québec pour l'utilisation des ressources médicales. L'étude de Taipale (2017) est une étude de cohorte rétrospective, réalisée dans des bases de données suédoises, ayant pour but d'évaluer l'impact des APAP sur la mortalité. Après 7,5 ans de suivi, on observe une réduction de 56 % du risque de mortalité avec l'usage d'antipsychotiques comparativement à aucun traitement (risque relatif [RR] de 0,44; IC95 % : 0,39 à 0,49; $p < 0,0001$) et une réduction de 33 % de la mortalité avec l'usage d'un APAP comparativement à son équivalent oral (RR de 0,67; IC95 % : 0,56 à 0,80; $p < 0,0001$). Cependant, les caractéristiques de base ne sont pas comparables entre les groupes. Le groupe APAP est plus sévèrement atteint et a un pronostic défavorable comparativement au groupe antipsychotique oral.

Plusieurs autres avantages sont associés aux formulations injectables à action prolongée, soit une simplification de la posologie, des niveaux plasmatiques plus stables réduisant les effets indésirables ressentis chez certains patients, des contacts réguliers avec l'équipe traitante permettant de détecter plus rapidement l'exacerbation des symptômes et l'inobservance, et la réduction des surdoses accidentelles ou volontaires. Des désavantages sont aussi énoncés, soit un coût d'acquisition plus élevé, un accès non optimal au service d'injection dans certaines régions, la durée prolongée des effets indésirables ressentis par certains patients en raison de la durée d'action prolongée de l'injection, la présence de douleur au site d'injection et la bélonéphobie limitant l'usage chez certains patients.

Analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire du transfert à la section régulière des listes des APAP atypiques a été calculé sur la base de plusieurs hypothèses. Les estimations ont été effectuées à partir de statistiques de facturation de la RAMQ sur la période s'échelonnant du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2018.

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

L'analyse a été réalisée sur les nouveaux patients ayant commencé un traitement par un antipsychotique oral ou un APAP typique, puis ayant changé pour un APAP atypique, ce qui permet d'estimer le nombre de jours de traitement maximal moyen avant le changement de traitement. Un patient est considéré comme un nouvel utilisateur s'il n'a pas reçu de médicament pour le traitement des troubles psychotiques et affectifs dans les 365 jours précédant sa première ordonnance d'antipsychotique typique oral ou APAP et s'il était assuré en continu pendant cette période. L'analyse repose notamment sur les hypothèses suivantes :

- Admissibilité aux APAP atypiques : Tous les patients présentement traités par un APAP atypique et ayant précédemment eu recours à un antipsychotique oral ou un APAP typique auraient été admissibles à un APAP atypique à la suite de leur premier épisode psychotique.
- Persistance du traitement : Les troubles psychotiques et affectifs étant des maladies chroniques, il est supposé que tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- Croissance de marché : L'analyse ne suppose aucune expansion de marché. Cela se base sur l'hypothèse selon laquelle certains patients qui seraient admissibles ont déjà recours au traitement à la suite de leur premier épisode psychotique.
- Doses des traitements : À des fins de simplification, l'individualisation très fine des doses n'est pas considérée dans cette analyse.
- Traitements : À des fins de simplification, tous les patients traités par un antipsychotique oral ont recours à une monothérapie pour l'indication de traitement.
- Coûts de traitement : Le calcul des coûts des différentes classes est calculé à partir de leurs doses moyennes respectives selon Leucht, puis validé selon les monographies et l'avis d'experts. Un coût quotidien a ensuite été calculé pour chaque produit, puis pondéré selon les parts de marché respectives de chaque classe, lesquelles proviennent des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1er janvier au 31 décembre 2019.
- Durée de traitement maximal moyen : Le nombre de jours de traitement maximal moyen a été estimé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ. Ainsi, le nombre de jours de traitement maximal moyen entre la première consommation d'un traitement oral et d'un APAP atypique est de 318 jours et de 299 jours entre la première consommation d'un APAP typique celle d'un APAP atypique.

Impacts budgétaires du transfert à la section régulière des APAPatypiques

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	1 067 921 $	1 883 045 $	2 440 184 $	5 391 150 $
Nombre de personnes	195	344	446	446[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	1 069 876 $	1 887 937 $	2 448 510 $	5 406 324 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			3 297 881 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			6 995 529 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle tous 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 sont réalisées en tenant compte de la dose minimale des traitements.
e Les estimations sont réalisées en tenant compte de la dose maximale des traitements.

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

Il ressort de cette analyse qu'un coût additionnel de 5,4 M$ pourrait s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois années suivant le transfert à la section régulière des APAP atypiques.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de transférer Abilify Maintena[MC], Invega Sustenna[MC], Invega Trinza[MC] et Risperdal Consta[MC] à la section régulière des listes des médicaments.

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

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique d'Abilify Maintena[MC], d'Invega Sustenna[MC], d'Invega Trinza[MC] et de Risperdal Consta[MC] a déjà été reconnue par l'INESSS, lors de leur évaluation respective
- Pour les maladies psychotiques et affectives, l'observance thérapeutique est un enjeu majeur. L'usage des antipsychotiques à action prolongée (APAP) contribue à l'amélioration de l'adhésion au traitement dans cette population vulnérable.
- L'usage des APAP comparativement aux antipsychotiques oraux permet de réduire les rechutes, les hospitalisations et les visites à l'urgence. Ainsi, la qualité de vie, le fonctionnement psychosocial et la productivité des patients sont améliorés.
- Selon la documentation scientifique, lorsque l'ensemble des ressources en santé sont considérées, des économies sont générées par l'usage des APAP atypiques, et ce, malgré un coût d'acquisition des médicaments plus élevé.
- Globalement, il appert que les APAP atypiques pourraient être une option efficiente par rapport aux antipsychotiques oraux (typiques et atypiques) et aux APAP typiques pour la population inobservante. En effet, bien que les coûts de traitements annuels soient supérieurs, ces coûts pourraient être contrebalancés par les économies engendrées en matière de consommation des ressources médicales et de perte de productivité.
- Pour la population observante, les APAP atypiques ne sont pas une option efficiente. En effet, il ne se dégage aucun avantage d'efficacité permettant de justifier les coûts supplémentaires associés aux coûts de traitement, d'administration et de perte de productivité.
- Un coût additionnel de 5,4 M$ pourrait s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois années suivant le transfert à la section régulière des APAP atypiques.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le transfert d'Abilify Maintena[MC], d'Invega Sustenna[MC], d'Invega Trinza[MC] et de Risperdal Consta[MC] à la section régulière des listes constitue une décision responsable, juste et équitable.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'analyse d'impact budgétaire du présent avis repose sur les prix de vente garantis et ne tient pas compte d'éventuelles ententes d'inscription ou de remboursement confidentielles.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abdel-Baki A, Medrano S, Maranda C, et coll.** Impact of early use of long-acting injectable antipsychotics on psychotic relapses and hospitalizations in first-episode psychosis. Int Clin Psychopharmacol 2020;35(4):221-8.
- **Heres S, Lambert M, Vauth R.** Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. Eur Psychiatry 2014;29 Suppl 2:1409-13.
- **Kane JM, Zhao C, Johnson BR, et coll.** Hospitalization rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly: final efficacy analysis. J Med Econ 2015;18(2):145-54.
- **Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M**, et coll. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. J Clin Psychiatry 2013;74(10):957-65.
- **Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C**, et coll. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. Schizophr Bull 2014;40(1):192-213.
- **Gouvernement du Québec**. Troubles pyschotiques. 2020. Disponible : https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/sante-mentale-maladie-mentale/troubles-psychotiques/
- **Lachaîne J, Lapierre ME, Abdalla N, Rouleau A, et coll.** Impact of switching to long-acting injectable antipsychotics on health services use in the treatment of schizophrenia. Can J Psychiatry 2015;60(3 Suppl 2):S40-7.
- **Lafeuille MH, Dean J, Carter V, et coll.** Systematic review of long-acting injectables versus oral atypical antipsychotics on hospitalization in schizophrenia. Curr Med Res Opin 2014;30(8):1643-55.
- **Lähteenvuo M, Tanskanen A, Taipale H, et coll.** Real-world effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of rehospitalization in a Finnish nationwide cohort of patients with bipolar disorder. JAMA Psychiatry 2018;75(4):347-55.
- **Leucht S, Crippa A, Siafis S**, et coll. Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2020;177(4):342-53.
- **Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP,** et coll. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005;353(12):1209-23.
- **MacEwan JP, Kamat SA, Duffy RA**, et coll. Hospital readmission rates among patients with schizophrenia treated with long-acting injectables or oral antipsychotics. Psychiatr Serv 2016;67(11):1183-8.
- **Munday J, Greene M, Chang E, et coll.** Early initiation of long-acting injectable antipsychotic treatment is associated with lower hospitalization rates and healthcare costs in patients with schizophrenia: real-world evidence from US claims data. Curr Med Res Opin 2019;35(7):1231-9.
- **Pilon D, Tandon N, Lafeuille MH, et coll.** Treatment patterns, health care resource utilization, and spending in medicaid beneficiaries initiating second-generation long-acting injectable agents versus oral atypical antipsychotics. Clin Ther 2017;39(10):1972-85.e2.
- **Remington G, Addington D, Honer W, et coll.** Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. Can J Psychiatry 2017;62(9):604-16.
- **Stip E, Abdel-Baki A, Roy MA, et coll.** Antipsychotiques à action prolongée: révision de l'algorithme QAAPAPLE. Can J Psychiatry 2019;64(10):697-707.
- **Stip E, Lachaîne J.** Real-world effectiveness of long-acting antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 3957 patients with schizophrenia, schizoaffective disorder and other diagnoses in Quebec. Ther Adv Psychopharmacol 2018;8(11):287-301.
- **Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, et coll.** Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia-A nationwide study with 20-Year Follow-up. Schizophr Bull 2018;44(6):1381-7.
- **Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, et coll.** A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. Am J Psychiatry 2011;168(6):603-9.
- **Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, et coll.** Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. JAMA Psychiatry 2017;74(7):686-93.
- **Yan T, Greene M, Chang E, et coll.** All-cause hospitalization and associated costs in patients with schizophrenia or bipolar disorder initiating long-acting injectable antipsychotics. Curr Med Res Opin 2018;34(1):41-7.

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

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

CIMZIA[MC]

Psoriasis en plaques

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : Cimzia
Dénomination commune : Certolizumab pegol
Fabricant : U.C.B.
Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue et stylo)
Teneur : 200 mg/ml (1 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Cimzia[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints de psoriasis en plaques grave, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

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

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

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

- la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
  ou
- l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

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

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

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

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

Les autorisations pour le certolizumab sont données à raison de 400 mg pour les trois premières doses du traitement, soit aux semaines 0, 2 et 4, suivies de 200 mg ou 400 mg toutes les 2 semaines.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le certolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe l'activité du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α), une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la pathophysiologie du psoriasis. Cet immunomodulateur est notamment indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère qui sont candidats à une thérapie systémique ». Il est actuellement inscrit sur les listes des médicaments à titre de médicament d'exception pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique et de la spondylite ankylosante. D'autres agents biologiques y figurent pour le traitement des atteintes graves du psoriasis en plaques. Il s'agit d'autres anti-TNF-α comme l'adalimumab (Humira[MC]), l'étanercept (Enbrel[MC]) et l'infliximab (Inflectra[MC], Remicade[MC], Renflexis[MC]), ainsi que de traitements dirigés contre l'interleukine (IL)-17 ou son récepteur, le brodalumab (Siliq[MC]), l'ixékizumab (Taltz[MC]) et le sécukinumab (Cosentyx[MC]), contre l'IL-23 comme le risankizumab (Skyrizi[MC]) ou contre l'IL-12 et l'IL-23 comme l'ustekinumab (Stelara[MC]). Il s'agit d'une réévaluation de Cimzia[MC] par l'INESSS pour le traitement du psoriasis en plaques.

BREF HISTORIQUE

Décembre 2019 Refus d'inscription

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Plusieurs agents biologiques aux mécanismes d'action et régimes posologiques différents sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques grave. Le choix du traitement est notamment guidé par la présence de comorbidités, de même que par ses caractéristiques, telles que la fréquence ou la voie d'administration. Malgré la diversité de l'arsenal thérapeutique, une option supplémentaire, dotée d'un mécanisme d'action différent, bien tolérée, très efficace sur la symptomatologie et qui améliore la qualité de vie des patients, est toujours recherchée.

Lors des présents travaux, l'INESSS a évalué le besoin de santé des femmes enceintes souffrant psoriasis en plaques grave, en réponse à un argumentaire du fabricant. Selon les experts consultés, les agents biologiques sont généralement cessés pendant la grossesse, puisque les symptômes de psoriasis ont tendance à se stabiliser ou à s'améliorer au cours de cette période. Lorsque des traitements sont requis, les agents topiques ou la photothérapie sont privilégiés. Dans les circonstances où un traitement biologique devrait être envisagé, les anti-TNFα sont des options envisageables puisqu'il n'existe pas de signal clair qu'ils puissent être associés à des conséquences néfastes pour l'enfant à naître, particulièrement lorsqu'utilisés au cours du premier trimestre de la grossesse (Komaki 2017, Marchioni 2013, Narula 2014, Nielsen 2013, Weber-Schoendorfer 2015,). Toutefois, leur traversée de la barrière placentaire peut susciter certaines préoccupations, particulièrement au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse. Bien qu'il s'agisse de situations très rares, il existe un besoin de traitements efficaces et sécuritaires chez la femme enceinte lorsque les traitements usuels ne permettent pas de maintenir un contrôle adéquat des symptômes de psoriasis en plaques.

Analyse des données

Évaluation antérieure

Lors de l'évaluation précédente, basée sur les résultats des études CIMPASI-1, CIMPASI-2 (Gottlieb 2018) et CIMPACT (Lebwohl 2018) et d'une méta-analyse en réseau non publié, l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique du certolizumab pour le traitement du psoriasis en plaques, principalement pour les motifs suivants :

- Le certolizumab présente une efficacité supérieure au placebo pour le traitement du psoriasis modéré à grave. Toutefois, les données comparatives directes sont limitées à une comparaison avec l'étanercept, lequel n'est pratiquement plus utilisé chez les nouveaux patients en raison de son efficacité jugée modeste comparativement à celle des autres agents biologiques actuellement disponibles.
- Compte tenu des résultats non cliniquement significatifs atteints dans la proportion de patients ayant obtenu une amélioration d'au moins 90 % du score PASI (PASI90) et de l'absence de données comparatives avec l'étanercept au-delà de 12 semaines, une incertitude subsiste quant à la supériorité de l'efficacité du certolizumab par rapport à l'étanercept.
- L'efficacité relative du certolizumab par rapport à un agent biologique reconnu comme très efficace n'a pu être établie par manque de comparaison directe ou indirecte fiable.
- Compte tenu de la panoplie d'agents biologiques inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques, la documentation examinée n'a pas permis de conclure que le certolizumab comblerait un besoin de santé.
- Le besoin de santé est difficile à déterminer chez la femme enceinte atteinte de psoriasis en plaques. De plus, en l'absence de données comparatives portant sur un paramètre clinique

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

d'intérêt, aucune conclusion n'a pu être retenue quant à l'efficacité du certolizumab pendant la grossesse.

Évaluation actuelle

Parmi les données analysées pour la présente évaluation, trois publications rapportant les résultats de méta-analyses en réseaux (Armstrong 2020, Sawyer 2020, Sbidian 2020) ainsi que ceux non publiés d'une autre méta-analyse en réseau ont été retenus. De plus, un consensus d'experts canadiens a également été considéré (Yeung 2020).

Méta-analyses en réseau

Les quatre méta-analyses en réseau ont été réalisées selon une analyse statistique bayésienne; celle non publiée constitue une mise à jour de celle évaluée antérieurement, laquelle intègre désormais une analyse selon un modèle binomial, intégrant donc les résultats spécifiques pour chaque niveau de réponse PASI. Elles ont pour objectif de comparer l'efficacité des traitements systémiques biologiques (anti-IL-17, anti-IL-23, anti-IL-12/23, anti-TNFα) et non biologiques (acitrétine, aprémilast, cyclosporine et méthotrexate, notamment) entre eux pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave, ainsi que par rapport à celle du placebo. Les paramètres principaux d'évaluation de l'efficacité incluent les réponses PASI75 et PASI90 à la fin de la période d'induction. Le type d'analyse utilisé dans chacune d'elle est adéquat et les stratégies de recherche des revues systématiques réalisées ont permis de sélectionner les études pertinentes. Elles rassemblent sensiblement les mêmes publications, malgré certaines disparités en fonction des critères de sélection propres à chaque revue. Des sources d'hétérogénéité clinique ou méthodologique susceptibles d'influencer les résultats ont été repérées. De plus, certaines données manquantes ou rapportées de façon parcellaire font qu'un certain nombre d'analyses de sensibilité ou d'analyses de sous-groupes pour des variables susceptibles d'influencer l'effet du traitement (durée et sévérité de la maladie, traitements antérieurs) n'ont pas pu être réalisées. Malgré ces limites qui teintent les résultats d'incertitude, les résultats de ces méta-analyses sont relativement cohérents, notamment :

- L'efficacité des traitements biologiques pour atteindre une réponse PASI90 est supérieure à celles des agents non biologiques;
- L'efficacité des molécules de la classe des anti-IL-17 et des anti-IL-23 pour atteindre une réponse PASI90 est généralement supérieure à celle des anti-TNFα.

Les résultats relatifs à l'efficacité différentielle des molécules à l'intérieur des classes thérapeutiques présentent davantage de discordances. Ceux des méta-analyses d'Armstrong, de Sawyer et de celle non publiée indiquent notamment que l'efficacité du certolizumab pour atteindre une réponse PASI apparaît semblable à celle de l'adalimumab et généralement supérieure à celle de l'étanercept. Les résultats de celle de Sbidian suggèrent que l'efficacité de l'adalimumab est supérieure à celle du certolizumab, et que l'ampleur d'effet de ce dernier serait davantage semblable à celle de l'étanercept. À la lumière de ces observations, l'INESSS juge raisonnable de conclure que le certolizumab présente une efficacité semblable à celle de l'adalimumab et de l'étanercept, les deux anti-TNFα pour administration sous-cutanée inscrits pour le traitement du psoriasis en plaques grave.

Utilisation au cours de la grossesse

Le consensus d'experts canadiens soumis a été réalisé à la suite d'une revue de la documentation scientifique; il vise entre autres à documenter les conséquences du psoriasis sur l'issue de la grossesse,

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

l'impact de cette dernière sur le contrôle des symptômes ainsi que l'efficacité et l'innocuité des traitements pendant la grossesse.

Il en ressort notamment que :

- L'effet de la grossesse sur les symptômes du psoriasis est difficile à prédire; une amélioration des symptômes surviendrait chez la plupart des patientes, mais les symptômes pourraient demeurer stables ou s'aggraver chez certaines d'entre elles (10 à 20 %). Ces observations corroborent celles relatées dans la documentation scientifique (Murase 2005, Polachek 2017, Ursin 2018).
- Les corticostéroïdes topiques et la photothérapie sont généralement considérés comme sécuritaires pendant la grossesse.
- La documentation scientifique portant sur l'utilisation d'agents biologiques pour le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin au cours de la grossesse n'indique aucune augmentation du risque de malformations chez le fœtus. Toutefois, la prudence reste de mise en raison de l'incertitude qui persiste quant à leur innocuité pour l'enfant à naître.
- Les essais cliniques chez les femmes enceintes atteintes de psoriasis font défaut. Cependant, des données pharmacocinétiques (Mariette 2018) suggèrent un transfert minimal ou nul du certolizumab à travers la barrière placentaire.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent des lettres reçues de l'Alliance canadienne des patients en dermatologie, de l'Association canadienne des patients atteints de psoriasis, du Réseau canadien du psoriasis et de la Société canadienne du psoriasis.

Ces associations font part des résultats d'une consultation de patients canadiens souffrant de psoriasis en plaques chronique, réalisée par voie de sondage. Les résultats font notamment part du fardeau lié aux douleurs, à l'inconfort et à l'embarras des patients, et des répercussions physiques, psychologiques, émotionnelles, sociales et professionnelles pouvant devenir extrêmement importantes lorsque les symptômes de la maladie sont mal contrôlés. Les témoignages font état de l'existence d'un besoin de santé important puisque la majorité des répondants estiment que leur maladie n'est pas contrôlée adéquatement. En ce qui concerne les attentes envers les traitements, le besoin d'un traitement curatif et d'un traitement pouvant être poursuivi tout au long de la grossesse est exprimé.

Parmi les répondants, certains avaient déjà reçu du certolizumab. La majorité de ces derniers a affirmé qu'il n'y a aucun symptôme que le certolizumab n'ait pas soulagé au moins aussi bien qu'un autre traitement. La plupart des patients l'ont bien toléré ou ont éprouvé des effets indésirables transitoires et de faible intensité (douleur au point d'injection, syndrome pseudogrippal suivant la première administration). Les patients traités estiment que le certolizumab a eu un impact positif sur leur vie; ils rapportent notamment l'efficacité à faire disparaitre les lésions de façon complète ou quasi complète, l'efficacité sur les douleurs articulaires pour ceux souffrant également d'arthrite psoriasique et la facilité d'utilisation accrue par rapport aux traitements antérieurs.

Perspective du clinicien

Aucune lettre de cliniciens n'a été reçue au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés proviennent de l'opinion de ceux consultés par l'INESSS.

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

Patientes enceintes ou envisageant de l'être

Le traitement biologique des patientes atteintes de psoriasis en plaques est cessé dès la confirmation d'une grossesse. Seule une détérioration des symptômes malgré les traitements topiques ou la photothérapie pourrait justifier d'envisager de le reprendre avant l'accouchement. Ces situations demeurent exceptionnelles puisque les symptômes du psoriasis se stabilisent ou s'améliorent chez la majorité des femmes lors de la grossesse.

On ne sait pas si les conséquences délétères redoutées seraient liées à l'exposition de l'enfant à naître au médicament ou à la modulation du système immunitaire de la mère au cours de la grossesse. À cet égard, l'absence de récepteur pour le fragment Fc nécessaire au transport des immunoglobulines à travers la barrière placentaire au cours du premier trimestre laisse penser que l'enfant à naître ne pourrait être exposé à aucun médicament biologique au cours de cette période. Bien que la probabilité qu'un recours aux autres anti-TNFα, tous les trimestres de la grossesse, ait des conséquences possibles sur l'enfant à naître semble faible, l'utilisation d'une molécule dont les concentrations se sont montrées faibles ou indétectables chez les nourrissons de mères l'ayant reçue pendant leur grossesse constitue un principe de précaution. Dans l'éventualité où un traitement biologique devrait être réinstauré au cours d'une grossesse, le certolizumab constituerait donc l'option à privilégier, même si cet avantage n'est pas clairement démontré.

Par ailleurs, il n'existe pas de consensus quant à la conduite à tenir chez les femmes qui envisagent une grossesse. La pratique peut être différente en fonction des arguments auxquels les cliniciens sont sensibles concernant l'innocuité des médicaments biologiques au cours de la grossesse et des préférences des patientes. D'une part, la volonté d'éviter autant que possible l'exposition embryonnaire à un médicament biologique peut conduire à opter pour un anti-TNFα, option dont la demi-vie est plus courte que les autres médicaments biologiques, ce qui limite la durée au cours de laquelle la mère aura des quantités mesurables de médicaments dans le sang après l'arrêt du traitement. Dans ce contexte, le certolizumab présente l'avantage théorique du passage moindre ou nul de la barrière placentaire par rapport aux autres anti-TNFα. D'autre part, considérant l'absence de récepteur pour le fragment Fc chez l'enfant à naître au cours du premier trimestre, une molécule dirigée contre une interleukine pourrait être privilégiée en raison de sa demi-vie plus longue et de son efficacité supérieure. Cela permettrait de prolonger le contrôle des symptômes après l'arrêt du traitement.

Autres catégories de patients

Les anti-TNFα pour administration sous-cutanée constituent les agents biologiques les moins efficaces. Par conséquent, ces traitements tendent généralement à être réservés en dernier recours lorsque d'autres options ont échoué. Toutefois, certains cliniciens pourraient privilégier les anti-TNFα comme options de première intention, par habitude de prescription, afin de garder les molécules plus efficaces comme options en cas de contrôle insuffisant des symptômes ou en raison du recul clinique important quant à leur profil d'innocuité. En outre, le certolizumab ne dispose pas d'une combinaison d'indications présentant un intérêt particulier pour des patients souffrant de psoriasis en plaques et d'une autre maladie inflammatoire pour laquelle un autre anti-TNFα ne serait pas indiqué. Dans ce contexte, le certolizumab constituerait une alternative de traitement à l'adalimumab et à l'étanercept, ce qui peut se révéler utile puisque l'efficacité des médicaments biologiques est variable d'un patient à l'autre.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du certolizumab est démontrée pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave.

Motifs de la position majoritaire

- Selon les résultats de quatre méta-analyses en réseaux, l'efficacité du certolizumab est considérée comme similaire à celle de l'adalimumab et de l'étanercept.
- Plusieurs options de traitements biologiques sont actuellement inscrites sur les listes des médicaments. Le certolizumab représenterait tout au plus une option supplémentaire pour le traitement du psoriasis en plaques grave pour la grande majorité des patients.
- Bien que cet avantage ne soit pas clairement démontré cliniquement, le certolizumab constituerait l'option à privilégier pour les femmes enceintes chez qui une détérioration du contrôle de la maladie au cours de la grossesse justifierait la reprise d'un traitement biologique. En effet, la probabilité moindre de passage de la barrière placentaire à laquelle le certolizumab semble associé lui confère un avantage théorique par rapport aux autres agents biologiques, particulièrement aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

Motifs de la position minoritaire

- Les données comparatives indirectes évaluées indiquent que le certolizumab présente une efficacité comparable à celle de l'adalimumab et de l'étanercept. Les limites des méta-analyses en réseaux font que ces résultats demeurent incertains.
- En l'absence de données cliniques faisant la démonstration de son profil d'innocuité favorable au cours de la grossesse, il ne peut être considéré que le certolizumab comblerait le besoin de santé pour des patientes enceintes chez qui le contrôle des symptômes est insuffisant avec les traitements topiques et la photothérapie.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie contenant 200 mg de certolizumab est de 631,28 $. Son coût de traitement annuel, à raison d'une injection de 400 mg toutes les deux semaines, est de 32 827 $. Il est supérieur à celui de tous les agents biologiques la première année (15 776 à 25 823 $), à l'exception de celui de l'étanercept lorsqu'il est administré deux fois par semaine (37 365 $).

Aussi, suivant une dose initiale de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, une dose d'entretien inférieure de 200 mg toutes les deux semaines peut également être envisagée. Le coût de traitement à cette posologie est de 18 307 $ la première année et de 16 413 $ les années subséquentes. Pour la première année, il est supérieur à celui du brodalumab (17 415 $) et de l'infliximab (15 776 $) mais inférieur à celui des autres médicaments biologiques (19 999 à 37 365 $). Pour la deuxième année, son coût de traitement est supérieur à celui de l'infliximab (12 818 $) et inférieur à celui des autres (16 770 à 37 365 $).

Rappelons que ces traitements biologiques disposent uniquement d'une indication reconnue de paiement pour le psoriasis en plaques de forme grave. Lorsque l'atteinte de la maladie est modérée, les traitements remboursés sont constitués de médicaments administrés de façon topique (ex. : corticostéroïdes) ainsi que d'agents systémiques immunomodulateurs (ex. : méthotrexate). Ces traitements sont moins coûteux

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

que les agents biologiques. Puisque les comparaisons cliniques s'effectuent par rapport aux agents biologiques, et par souci de cohérence avec les analyses de l'INESSS réalisées pour ces derniers, l'appréciation des aspects économiques relative à l'évaluation du certolizumab porte uniquement sur le psoriasis en plaques grave.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer le coût du certolizumab à celui de tous les anti-TNFα pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Cette analyse repose sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ceux-ci, appuyée par les méta-analyses en réseau précitées. Elle est effectuée selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux, inclut le coût des traitements selon leurs doses d'entretien et porte sur un horizon temporel d'un an. Dans l'hypothèse d'un coût annuel maximal correspondant à une dose d'entretien de [redacted] mg toutes les deux semaines, le fabricant conclut que le certolizumab représente une option [redacted] ([redacted] à [redacted] $) que l'étanercept et l'adalimumab, mais [redacted] ([redacted] $) que l'infliximab.

Selon l'INESSS, l'analyse de minimisation des coûts comparativement aux anti-TNFα constitue un devis et une comparaison appropriés. Sur la base des méta-analyses en réseau précitées et de l'avis d'experts, il adhère en effet au postulat d'une similarité de l'efficacité et de l'innocuité du certolizumab comparativement aux autres anti-TNFα administrés par voie sous-cutanée. Comparativement aux anti-IL, les conclusions cliniques au sujet de l'efficacité comparative révèlent qu'une analyse de minimisation des coûts ne serait pas adéquate. L'infliximab est considéré être un traitement à part compte tenu du fait qu'il s'agit du seul administré par voie intraveineuse. L'INESSS l'exclut donc de ses analyses d'efficience.

Pour évaluer l'efficience du certolizumab pour le psoriasis en plaques grave, l'INESSS retient comme analyse principale une comparaison aux anti-TNFα administrés de façon sous-cutanée. Une seconde analyse par rapport aux anti-IL est également présentée, à titre informatif.

Notons que le coût moyen par patient traité au certolizumab dépendra de la dose d'entretien utilisée (400 mg ou 200 mg toutes les 2 semaines), laquelle est incertaine. En l'absence de donnée étayant la dose retenue en pratique clinique, le scénario de base de l'INESSS repose sur l'avis d'experts. Ces derniers ont noté qu'il était difficile de déterminer l'attitude générale qu'adopteront les cliniciens. Cette position s'appuie notamment sur le fait que les données cliniques suggèrent une différence d'efficacité de faible ampleur, si elle existe, entre les deux doses. Ainsi, certains cliniciens pourraient décider de maintenir la dose de 400 mg si elle est bien tolérée par le patient. D'autres cliniciens pourraient privilégier une approche visant à administrer autant que possible la dose minimale efficace et à l'ajuster d'emblée à la baisse. À défaut de disposer de meilleures informations, il est jugé plausible que la répartition des doses de certolizumab rejoigne celle actuellement observée avec l'étanercept, autre agent à deux doses d'entretien possibles. L'INESSS note toutefois que la modification de la dose d'entretien de l'étanercept ne s'effectue pas pour les mêmes raisons qu'avec le certolizumab. Pour l'étanercept, la modification de la dose constitue une augmentation, laquelle visera généralement à optimiser l'efficacité du traitement. Pour le certolizumab, la modification de la dose représente une diminution, laquelle visera généralement à optimiser l'innocuité. Conscient de cette limite, l'INESSS maintient tout de même l'étanercept comme point de référence.

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

Comparaison avec les anti-TNFα administrés par voie sous-cutanée

L'INESSS a réalisé sa propre analyse de minimisation des coûts, intégrant uniquement l'adalimumab et l'étanercept.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le certolizumab aux anti-TNFα administrés par voie sous-cutanée pour le traitement du psoriasis en plaques grave (INESSS)

MÉDICAMENT	Coût de traitement annuel[a]		Parts de marché[c]
	Coût de la première année	Coût des années subséquentes[b]	
SCÉNARIO DE BASE			
Coût moyen pondéré (certolizumab)[d]	26 474 $	25 497 $	s. o.
400 mg toutes les 2 semaines	33 958 $	33 958 $	
200 mg toutes les 2 semaines	18 990 $	17 037 $	
Coût moyen pondéré (comparateurs)	23 574 $	21 883 $	s. o.
Étanercept[e]	30 976 $	28 721 $	28 %
Adalimumab	20 662 $	19 194 $	72 %
BORNE INFÉRIEURE[f]			
Coût moyen pondéré (certolizumab)	24 977 $	23 805 $	s. o.
Coût moyen pondéré (comparateurs)	23 574 $	21 883 $	s. o.
BORNE SUPÉRIEURE[g]			
Coût moyen pondéré (certolizumab)	32 461 $	32 266 $	s. o.
Coût moyen pondéré (comparateurs)	23 574 $	21 883 $	s. o.

s. o. : Sans objet.

a Coût établi selon le prix de la *Liste des médicaments* de mai 2020. Il inclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le coût des années subséquentes est calculé en faisant la moyenne du coût annuel pour les années 2 et 3.

c Ces parts de marché relatives sont estimées à partir de données de facturation de la RAMQ de l'année 2019. Des analyses sur différentes périodes permettent de constater que cette répartition est stabilisée.

d Le coût moyen du certolizumab s'appuie sur l'hypothèse que 50 % des patients reçoivent ce traitement à une dose d'entretien de 200 mg toutes les 2 semaines.

e Le coût moyen du l'étanercept tient compte de l'estimation que 51 % des patients reçoivent en traitement de maintien la dose de 50 mg une fois par semaine et 49 % celle de 50 mg deux fois par semaine. Cette estimation est basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ.

f Les estimations tiennent compte du fait que les patients traités au certolizumab recevront la dose de 400 mg et de 200 mg dans des proportions respectives de 40 % et de 60 %.

g Les estimations tiennent compte du fait que les patients traités au certolizumab recevront la dose de 400 mg et de 200 mg dans des proportions respectives de 90 % et de 10 %.

Il ressort de cette analyse que le coût de traitement au certolizumab est supérieur de 2 900 $ la première année et de 3 614 $ les années subséquentes au coût moyen pondéré des comparateurs. Des analyses additionnelles conduites par l'INESSS permettent de remarquer que le coût moyen du certolizumab serait inférieur à au coût moyen pondéré des comparateurs si la dose de 400 mg était utilisée pour moins de 29 % des patients recevant ce traitement.

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

Comparaison avec les anticorps ciblant les interleukines

Comparativement aux anti-interleukines (anti-IL), le certolizumab est jugé moins efficace sur la base des méta-analyses en réseau précitées. En se basant sur le coût moyen du traitement au certolizumab estimé dans la précédente analyse de minimisation des coûts, il serait plus coûteux que chacun des anti-IL, ce qui en fait une option dominée.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'une nouvelle indication reconnue pour le paiement du certolizumab pour le psoriasis en plaques modéré à grave. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre d'ordonnances standardisées à 30 jours correspondant à des patients naïfs ou changeant d'agent biologique (3 ans)	s. o.	4 665, 5 459 et 6 212[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché des comparateurs, sans inscription		
Anti-TNFα sous-cutanés	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	10 %, 7 % et 6 %
Anti-IL et infliximab	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	90 %, 93 % et 94 %
Parts de marché totales du certolizumab (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	2,1 %, 3,3 % et 4,6 %
Provenance de ces parts de marché (sur 3 ans)		
Anti-TNFα sous-cutanés	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	45 %, 44 % et 37 %
Anti-IL et infliximab	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	55 %, 56 % et 63 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement[b]	Par patient	Par ordonnance standardisée
Certozliumab[c]	[redacted] $	2 154 $
Étanercept[d]	[redacted] $	2 486 $
Adalimumab	[redacted] $	1 642 $
Ustekinumab	[redacted] $	1 697 $
Brodalumab	[redacted] $	1 629 $
Ixékizumab	[redacted] $	1 871 $
Sécukinumab	[redacted] $	1 725 $
Infliximab	[redacted] $	1 210 $
Risankizumab	s. o.	1 919 $

Anti-IL : Anticorps ciblant les interleukines; Anti-TNFα : Anticorps ciblant le facteur de nécrose tumorale alpha; s. o. : Sans objet.

a Nombre d'ordonnances standardisées de 30 jours, estimé par projections des données issues des statistiques de facturation de la RAMQ pour les patients nouvellement traités ou qui changent de médicament biologique.

b Les calculs de l'INESSS représentent la moyenne des trois premières années de traitement et incluent les services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste. Les calculs du fabricant s'appuient sur la dose d'entretien pour chaque traitement et n'incluent pas les services professionnels du pharmacien ni la marge bénéficiaire du grossiste.

c L'INESSS estime le coût moyen du certolizumab dans l'hypothèse selon laquelle 50 % des patients utiliseraient la dose de 200 mg toutes les deux semaines. Selon le fabricant, son coût s'appuie sur l'hypothèse voulant que [redacted] % des patients seraient traités à un coût annuel correspondant à la dose d'entretien de 200 mg toutes les deux semaines.

d L'INESSS estime le coût moyen de l'étanercept selon les mêmes hypothèses que celles étayées dans l'analyse pharmacoéconomique.

Selon le fabricant, l'impact budgétaire net sur 3 ans associé à l'ajout d'une indication reconnue représenterait une économie de [redacted] $, pour le traitement de [redacted] patients.

Selon l'INESSS, les hypothèses relatives à l'estimation du nombre de patients à traiter sont bien détaillées. La méthode d'estimation des coûts de traitement est également bien décrite. Toutefois, le fabricant présume que le coût de traitement des patients recevant le certolizumab ne dépasserait pas celui associé à une posologie équivalant à [redacted] mg toutes les 2 semaines, ce que l'INESSS ne peut prendre en considération. Les hypothèses relatives aux parts de marché attendues du certolizumab ainsi que leur

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

provenance sont claires et bien implémentées dans le modèle. L'INESSS note que l'analyse s'appuie sur les statistiques de facturation des agents biologiques uniquement, ce qui signifie qu'elle se rapporte uniquement au psoriasis grave compte tenu de leur indication de paiement actuel. Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de l'analyse du fabricant est jugée adéquate.

L'INESSS a toutefois réalisé sa propre analyse d'impact budgétaire, basée sur les données de facturation de la RAMQ et jugée plus précise. Notons que cette analyse se rapporte également uniquement au psoriasis de forme grave. Dans cette dernière, il intègre des hypothèses qui diffèrent de celles du fabricant, notamment les suivantes :

- Population admissible au traitement : Le fabricant estime le nombre de patients admissibles au traitement à partir des données de la base de données RxDynamics d'IQVIA[MC]. L'INESSS retient quant à lui une approche basée sur des ordonnances standardisées sur 30 jours, calculées à partir des données de facturation de la RAMQ. De plus, seules les ordonnances reçues par les patients nouvellement traités ou qui changent de médicament biologique sont considérées, ce qui exclut celles reçues par les patients poursuivant un même traitement d'une année à l'autre. De fait, il est supposé que l'arrivée du certolizumab ne serait pas à l'origine d'une augmentation du nombre de patients changeant de traitement biologique. Cette modification diminue la taille de la population admissible et, par conséquent, l'impact budgétaire.
- Parts de marché du certolizumab : Le fabricant considère que le certolizumab prendrait des parts de [redacted] % après 3 ans à l'ensemble des biologiques [redacted]. Pour l'INESSS, le certolizumab est présumé prendre 10 %, 20 % et 30 % des parts détenues par les anti-TNFα administrés par voie sous-cutanée ainsi que 1,3 %, 2 % et 3,1 % de celles des anti-IL et de l'infliximab. La mise en relation de ce taux de capture et des parts de marché occupées par chacun des comparateurs amène les parts du certolizumab parmi l'ensemble des biologiques à 4,6 % après 3 ans. Cela a notamment pour effet d'augmenter la proportion des parts provenant de l'étanercept et, par conséquent, de diminuer l'impact budgétaire.
- Coût moyen du certolizumab par patient : Le fabricant considère que [redacted] % des patients traités seraient remboursés à un coût correspondant à la dose d'entretien de 200 mg toutes les deux semaines. À partir des échanges avec les experts consultés, l'INESSS retient plutôt une répartition 50 %/50 % pour les doses de 400 mg et 200 mg, en cohérence avec les hypothèses retenues pour l'analyse pharmacoéconomique. Cette modification a un effet à la hausse sur l'impact budgétaire et est évaluée en analyse de sensibilité.

Une limite à l'analyse a toutefois été relevée. L'estimation des coûts associés aux ordonnances standardisées à 30 jours s'appuie notamment sur l'hypothèse selon laquelle le médicament évalué serait utilisé sur une période de traitement similaire à celle des comparateurs déplacés. Or, puisque le certolizumab est réputé moins efficace que les anti-IL, il est possible qu'il soit utilisé sur une durée de traitement inférieure. Cela fait que l'impact budgétaire pourrait être légèrement surestimé.

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue au certolizumab sur la *Liste des médicaments* pour le paiement du traitement du psoriasis en plaques grave (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	207 661 $	376 238 $	598 614 $	1 182 513 $
Nombre d'ordonnances	100	181	288	569
IMPACT NET[b]				
RAMQ	29 468 $	82 004 $	165 907 $	277 379 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c]			152 438 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			777 144 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations tiennent compte du fait que les patients traités au certolizumab recevront les doses de 400 mg et de 200 mg dans des proportions respectives de 40 % et de 60 %.
d Les estimations tiennent compte du fait que les patients traités au certolizumab recevront les doses de 400 mg et de 200 mg dans des proportions respectives de 90 % et de 10 %.

Il ressort de cette analyse que l'ajout d'une indication au certolizumab pour le traitement du psoriasis en plaques grave s'accompagnerait d'un impact budgétaire net sur 3 ans d'environ 277 000 $, représentant le remboursement d'un peu moins de 600 ordonnances standardisées à 30 jours.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Cimzia[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques grave.

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

Motifs de la position unanime

- L'efficacité du certolizumab est comparable à celle de l'adalimumab et de l'étanercept.
- Le certolizumab est le premier médicament dont le passage à travers la barrière placentaire semble négligeable. Il constituerait donc l'option à privilégier chez les rares patientes enceintes dont la détérioration du contrôle de la maladie au cours de la grossesse justifierait la reprise d'un traitement biologique.
- Le certolizumab s'accompagne de coûts incrémentaux comparativement aux autres anti-TNFα pour administration sous-cutanée, pour des bénéfices de santé semblables. Cela en fait une option jugée inefficiente.
- L'ajout d'une indication reconnue de paiement du certolizumab pour le traitement du psoriasis en plaques grave s'accompagnerait d'un impact budgétaire net sur 3 ans d'environ 277 000 $.

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

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

Par ailleurs, son inscription dans la section des médicaments d'exception favoriserait un usage approprié.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses du scénario de base, chaque réduction de 1 % du prix du certolizumab diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 19 741 $.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles de Cosentyx[MC], Inflectra[MC], Renflexis[MC], Skyrizi[MC], Siliq[MC] et Taltz[MC]. Leur considération aurait eu pour effet de rendre le certolizumab davantage inefficient et d'augmenter l'impact budgétaire net.
- En février 2020, l'INESSS a transmis à la ministre une recommandation pour la modification des indications reconnues sur les listes des médicaments des agents biologiques indiqués pour le traitement du psoriasis en plaques. Il avait été recommandé de modifier l'indication de paiement afin d'élargir l'accès aux patients atteints de la forme modérée de psoriasis en plaques, selon certaines conditions. Advenant que la modification du critère des agents biologiques soit acceptée, pour les mêmes raisons, l'indication de paiement de Cimzia[MC] devrait également être modifiée. L'indication deviendrait alors la suivante :

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

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

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

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

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

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

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

- Advenant la modification de l'indication reconnue de paiement pour le traitement du psoriasis en plaques pour le certolizumab, et l'ensemble des agents biologiques, les constats d'efficience de ce dernier ne seraient pas modifiés. Historiquement, l'accès aux anti-TNFα (adalimumab, étanercept, infliximab) et à l'ustekinumab a été restreint à la sous-population présentant une forme grave du psoriasis en plaques, principalement pour des motifs économiques. De fait, bien que les études cliniques aient été réalisées sur une population ayant une atteinte modérée à grave, ce n'est que sur la base de données de sous-groupe chez les patients présentant une forme grave qu'ils ont été jugés efficients par rapport aux agents systémiques. De façon similaire, le certolizumab a été évalué pour une population atteinte d'un psoriasis modéré à grave. Selon l'INESSS, étant donné que le certolizumab est considéré d'efficacité et d'innocuité similaires à celles de l'adalimumab et de l'étanercept, et que son coût de traitement est similaire ou plus élevé, il est raisonnable de considérer qu'il constitue également une option inefficiente comparativement aux agents systémiques pour le traitement du psoriasis modéré. De plus, l'impact budgétaire net attendu de l'ajout de l'indication de paiement serait rehaussé à 300 892 $ sur 3 ans en raison d'une augmentation de la taille du marché. Ce montant s'ajoute à l'impact budgétaire net préalablement estimé par l'INESSS lors de sa recommandation antérieure pour la modification des indications reconnues (février 2020).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Armstrong AW, Puig L, Joshi A, et coll.** Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis: A meta-analysis. JAMA Dermatol 2020 [Epub ahead of print].
- **Blauvelt A, Reich K, Lebwohl M, et coll.** Certolizumab pegol for the treatment of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis of week 16 data from three randomized controlled trials. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(3):546-52.
- **Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et coll.** Placental Transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(3):286–e24.
- **Murase JE, Chan KK, Garite TJ, et coll.** Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. Arch Dermatol. 2005;141:601–6.

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

- **Polachek A, Li S., Polachek IS, et coll.** Psoriatic arthritis disease activity during pregnancy and the first-year postpartum. Semin Arthritis Rheum. 2017;46:740–5.
- **Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, et coll.** Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. PLoS One 2019;14: e0220868.
- **Sbidian E, Chaimani A, Afach S, et coll.** Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;1:CD011535.
- **Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et coll.** Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2017;12: Cd011535
- **Smith CH, Yiu ZZ, Bale T, et coll.** British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020 - a rapid update. Br J Dermatol. 2020 [Epub ahead of print].
- **Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll JF, et coll**. Disease activity of psoriatic arthritis during and after pregnancy: A prospective multicenter study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018
- **Warren RB, Gooderham M, Burge R, et coll.** Comparison of cumulative clinical benefits of biologics for the treatment of psoriasis over 16 weeks: Results from a network meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2020;82(5):1138-49.
- Yeung J, Gooderham MJ, Grewal P, et coll. Management of plaque psoriasis with biologic therapies in women of child-bearing potential consensus paper. J Cutan Med Surg 2020;24(1_suppl):3S-14S.

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

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

DUOBRII[MC]

Psoriasis en plaques

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : Duobrii
Dénomination commune : halobétasol (propionate de)/tazarotène
Fabricant : Bausch
Forme : Lotion topique
Teneur : 0,01 % - 0,045 %

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Duobrii[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Duobrii[MC] est une association médicamenteuse topique sous forme de lotion qui contient du propionate d'halobétasol à 0,01 % et du tazarotène à 0,045 %. L'halobétasol est un corticostéroïde de puissance très élevée, alors que le tazarotène est un promédicament de la classe des rétinoïdes qui est converti en sa forme active, l'acide tazaroténique. Duobrii[MC] est indiqué pour « l'atténuation des signes et des symptômes du psoriasis en plaques modéré ou sévère chez les adultes ». Il est à noter que les composantes individuelles de ce médicament ne sont pas inscrites sur les listes. Actuellement, différents traitements topiques sont inscrits sur les listes pour le traitement de cette condition, soit des corticostéroïdes et des analogues de la vitamine D. De plus, certains produits contenant l'association de ceux-ci, soit calcipotriol/proprionate de bétaméthasone 50 mcg/g – 0,5 mg/g (Enstilar[MC], Dovobet[MC] et Dovobet[MC] Gel) sont inscrits sur les listes, à certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation de Duobrii[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Il existe plusieurs options thérapeutiques actuellement disponibles pour les patients atteints de psoriasis modéré à grave qui nécessite un traitement topique. Ces patients peuvent être traités par des corticostéroïdes topiques de différente puissance ou des analogues de la vitamine D. Lorsque le contrôle de la maladie est insuffisant malgré ces traitements, les patients peuvent recevoir une combinaison des deux agents. Il existe un besoin de nouvelles options thérapeutiques, particulièrement lorsque les combinaisons de corticostéroïde et d'analogue de la vitamine D ne permettent pas d'obtenir un bon contrôle de la maladie.

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

Analyse des données
Parmi les données analysées, les études 301 et 302 (Stein Gold 2018) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique, de même que les études 201 (Sugarman 2017), 203 (Bhatia 2018) et 303 (Lebwohl 2019). Des données non publiées ont également été considérées.

Études 301 et 302
Il s'agit de deux essais de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et au devis similaire. Ils ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association halobétasol/tazarotène à celles de son véhicule chez des adultes atteints de psoriasis modéré à grave. Les patients inclus devaient avoir un score d'au moins trois points sur l'échelle *Investigator's Global Assessment* (IGA) et ils devaient avoir de 3 à 12 % de la surface corporelle atteinte, ce qui excluait le visage, le cuir chevelu, les paumes, le dessous des pieds, les aisselles et les autres zones intertrigineuses. Les patients ont été répartis selon un ratio 2:1 pour appliquer sur la région affectée la lotion d'halobétasol/tazarotène ou la lotion véhicule une fois par jour durant huit semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients qui ont eu une réponse sur l'échelle IGA, définie par la disparition complète ou quasi complète des lésions (score de 0 ou 1, respectivement), accompagnée d'une diminution d'au moins deux points de ce score à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité des études 301 et 302 (Stein Gold 2018, données non publiées)

Paramètre d'évaluation (semaine 8)	**Étude 301** (n = 203)		**Étude 302** (n = 215)	
	Halobétasol/Tazarotène[a] (n = 135) Valeur p	**Véhicule** (n = 68)	**Halobétasol/Tazarotène**[a] (n = 141) Valeur p	**Véhicule** (n = 74)
Répondants selon l'échelle IGA[b,c]	35,8 %; p < 0,001	7,0 %	45,3 %; p < 0,001	12,5 %
Répondants selon l'échelle des signes de gravité pour[b,d]				
- l'érythème	44,2 %; p < 0,001	10,0 %	49,6 %; p < 0,001	18,7 %
- l'épaisseur de la plaque	59,3 %; p < 0,001	17,9 %	59,7 %; p < 0,001	21,3 %
- la desquamation	59,4 %; p < 0,001	20,6 %	62,9 %; p < 0,001	21,0 %
Variation de la surface corporelle atteinte[e,f]	[redacted] %	[redacted] %	[redacted] %	[redacted] %
Pourcentage de variation de la surface corporelle atteinte [e,f,g]	-32,8 %; p < 0,001	2,3 %	-42,5 %; p < 0,001	8,3 %

a Lotion contenant de l'halobétasol à 0,01 % et du tazarotène à 0,045 %.
b Résultats exprimés en pourcentage de patients.
c L'*Investigator's Global Assessment* (IGA) est une évaluation de la gravité de la maladie (échelle de 5 points, soit de 0 à 4). La réponse est définie par l'atteinte d'un score de 0 (élimination complète des lésions) ou de 1 (quasi-élimination des lésions) et une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.
d Échelle mesurant les signes de la gravité de la maladie (érythème, épaisseur de la plaque et desquamation). La réponse est définie par l'amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.
e Le *Body Surface Area* (BSA) est l'évaluation des régions principales du corps affectées par le psoriasis (tronc, bras et jambes) par l'investigateur, se traduisant en pourcentage de toutes les régions principales combinées. L'échelle va de 0 (absence de région affectée) à 100 %. Le calcul de la surface corporelle atteinte n'inclut pas le visage, le cuir chevelu, les paumes, le dessous des pieds, les aisselles ni les autres zones intertrigineuses.
f À la semaine 8 par rapport à la valeur initiale.
g Paramètre d'évaluation *post hoc.*

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable. Le nombre de patients inclus est suffisant. La répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- Les caractéristiques de base des patients sont globalement comparables entre les groupes. À l'inclusion, 85,2 % des patients avaient un score IGA d'au moins 3 points et 14,8 % des patients avaient un score IGA d'au moins 4 points. En moyenne, 6,2 % (étude 301) et 5,6 % (étude 302) de la surface corporelle des patients étaient atteints.
- En général, la population étudiée représente celle atteinte de psoriasis modéré à grave qui recevrait un traitement topique au Québec.
- Plus de 82 % des patients ont complété l'étude, ce qui est acceptable.
- Le paramètre d'évaluation principal et les paramètres secondaires sont appropriés. Les analyses portant sur la diminution de la surface corporelle atteinte sont pertinentes puisque la diminution de celle-ci est un objectif en clinique. Il s'agit toutefois d'analyses exploratoires.
- La durée de l'étude est courte, mais tout de même acceptable. L'évaluation de l'efficacité du traitement a aussi été évaluée à la semaine 12 (soit quatre semaines après l'arrêt), ce qui est pertinent.

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

- L'absence d'un comparateur actif est déplorée. Cette étude ne nous renseigne pas sur l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'association halobétasol/tazarotène par rapport aux traitements actuellement disponibles, ce qui est déploré par l'INESSS.

Les résultats montrent qu'après huit semaines de traitement, l'association halobétasol/tazarotène est plus efficace que le véhicule quant à l'élimination ou la quasi-disparition des lésions, ainsi que pour l'atteinte de la réponse sur l'échelle de la gravité du psoriasis pour les trois signes, soit l'érythème, l'épaisseur de la plaque et la desquamation. Ces différences sont statistiquement significatives et considérées comme cliniquement significatives. De plus, les résultats à la semaine 12, soit quatre semaines après l'arrêt du traitement, indiquent que l'effet tend à se maintenir.

Par ailleurs, une analyse *post hoc* évaluant le pourcentage de variation de la surface corporelle atteinte indique une diminution plus importante chez les patients ayant reçu l'association halobétasol/tazarotène comparativement à ceux ayant reçu le véhicule. Cependant, des données non publiées indiquent qu'il y a numériquement peu de différence entre les deux groupes pour ce qui est de la diminution de la surface corporelle atteinte à 8 semaines par rapport à la valeur initiale, et ce, pour les deux études. En effet, dans l'étude 301, la surface corporelle atteinte moyenne est passée de [redacted] % à [redacted] % chez les patients ayant reçu l'association halobétasol/tazarotène et de [redacted] % à [redacted] % chez les patients ayant reçu le véhicule. Pour ce qui est de l'étude 302, la surface corporelle atteinte moyenne est passée de [redacted] % à [redacted] % chez les patients ayant reçu l'association halobétasol/tazarotène et de [redacted] % à [redacted] % chez les patients ayant reçu le véhicule. Ces résultats sont décevants, car en pratique clinique, la diminution de la surface corporelle atteinte est un objectif de traitement important pour les patients puisque cela se traduit par une diminution des plaques visibles.

Innocuité
Les effets indésirables cutanés ont entre autres été évalués par la variation sur l'échelle des réactions de la peau à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale. Cette échelle a été utilisée pour mesurer le prurit, la xérose ainsi que la sensation de brûlure ou picotement. Les résultats indiquent qu'après 8 semaines, l'association halobétasol/tazarotène provoque moins de réactions cutanées que le véhicule. Par ailleurs, les effets indésirables de l'association halobétasol/tazarotène sont peu fréquents et généralement légers à modérés. Les plus fréquemment rapportés avec ce médicament sont notamment les dermatites de contact, le prurit et la douleur au site d'application. Peu de patients ont abandonné l'étude à cause des effets indésirables, soit 4,0 % pour l'association halobétasol/tazarotène comparativement à 2,8 % pour le véhicule.

<u>Étude 201</u>
Il s'agit d'un essai de phase II à répartition aléatoire, à double insu d'une durée de huit semaines. Il a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association halobétasol/tazarotène à chacune de ses composantes individuelles, soit l'halobétasol 0,01 % et le tazarotène 0,045 %, ainsi qu'au véhicule. Les critères d'inclusion sont similaires à ceux des études 301 et 302. L'essai porte sur 212 patients qui devaient appliquer localement l'association halobétasol/tazarotène, l'halobétasol 0,01 %, le tazarotène 0,045 % ou le véhicule une fois par jour pendant huit semaines. Les paramètres d'évaluation incluent notamment la proportion de patients qui ont eu une réponse sur l'échelle IGA, selon la même définition que celle des études 301 et 302, ainsi que la proportion de patients ayant une réponse sur l'échelle des signes de gravité de la maladie pour l'érythème, l'épaisseur de la plaque et la desquamation, définie par une amélioration

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

d'au moins deux points. Les principaux résultats, à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale, sont présentés dans le tableau suivant :

Principaux résultats d'efficacité de l'étude 201 (Sugarman 2017, données non publiées)

Paramètre d'évaluation (semaine 8)	**Halobétasol/Tazarotène**[a] (n = 59) Valeur p[b]	**Halobétasol 0,01 %** (n = 63) Valeur p[c]	**Tazarotène 0,045 %** (n = 59) Valeur p[c]	**Véhicule** (n = 31)
Répondants selon l'échelle IGA[d,e]	52,5 %; p < 0,001	33,3 %; p = 0,033	18,6 %; p < 0,001	9,7 %
Répondants selon l'échelle des signes de gravité pour[d,f]				
- l'érythème	54,2 %; p = 0,001	[redacted] %; p = [redacted]	[redacted] %; p < 0,001	[redacted] %
- la desquamation	67,8 %; p < 0,001	[redacted] %; p = [redacted]	[redacted] %; p < 0,001	[redacted] %
- l'épaisseur de la plaque	64,4 %; p = 0,001	[redacted] %; p = [redacted]	[redacted] %; p < 0,001	[redacted] %

a Lotion contenant de l'halobétasol à 0,01 % et du tazarotène à 0,045 %.
b Valeur p par rapport au groupe recevant le véhicule.
c Valeur p par rapport au groupe recevant l'association halobétasol/tazarotène.
d Résultats exprimés en pourcentage de patients.
e L'*Investigator's Global Assessment* (IGA) est une évaluation de la gravité de la maladie (échelle de 5 points, soit de 0 à 4). La réponse est définie par l'atteinte d'un score de 0 (élimination complète des lésions) ou de 1 (quasi-élimination des lésions) et une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.
f Échelle mesurant les signes de la gravité de la maladie (érythème, épaisseur de la plaque et desquamation). La réponse est définie par l'amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable dans le contexte d'une étude de phase II.
- Il aurait été pertinent qu'un paramètre évalue la variation de la surface corporelle atteinte puisque la diminution de celle-ci représente un objectif de traitement en pratique clinique.
- Les composantes individuelles de l'association halobétasol/tazarotène, soit l'halobétasol à 0,01 % et le tazarotène à 0,045 %, ne sont pas commercialisées au Canada; par conséquent, cette étude ne permet pas de comparer l'association à un produit actuellement disponible, ce qui rend difficile la détermination de sa place dans la thérapie.

Les résultats suggèrent qu'à huit semaines, l'association halobétasol/tazarotène est plus efficace que ses composantes individuelles et le véhicule quant à l'élimination ou la quasi-disparition des lésions. Cependant, bien que la différence entre l'association halobétasol/tazarotène et l'halobétasol soit statistiquement significative, elle est d'ampleur modeste. En ce qui concerne l'atteinte de la réponse sur l'échelle de la gravité du psoriasis, l'association halobétasol/tazarotène est plus efficace que le véhicule et le tazarotène pour les trois signes évalués. Cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'association halobétasol/tazarotène et l'halobétasol seul. Par conséquent, l'efficacité du traitement d'association semble comparable à celle d'un corticostéroïde de puissance très élevée utilisé seul.

Innocuité

Les effets indésirables liés au traitement chez les patients recevant l'association halobétasol/tazarotène sont tous d'intensité légère à modérée et peu fréquents, alors que dans le groupe recevant le tazarotène, environ 10 % des patients rapportent des effets indésirables modérés et 7 % des effets indésirables graves. Pour ce qui est du groupe halobétasol, aucun n'a été rapporté. Par ailleurs, 3,4 % des patients du

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

groupe halobétasol/tazarotène, 12,1 % du groupe tazarotène et 3,2 % du groupe véhicule ont abandonné l'étude à cause d'effets indésirables, alors qu'aucun patient n'a abandonné dans le groupe halobétasol.

Étude 203

Il s'agit d'un essai de phase II, à répartition aléatoire, à double insu d'une durée de deux semaines. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association halobétasol/tazarotène à celles de la crème de propionate d'halobétasol 0,05 % (Ultravate[MC]). Les critères d'inclusion sont similaires à ceux des études 301 et 302. L'essai porte sur 154 patients qui ont appliqué localement l'association halobétasol/tazarotène, la crème d'halobétasol 0,05 % ou le véhicule une fois par jour. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant une réponse sur l'échelle IGA selon la même définition que celle des études 301 et 302.

Les principaux résultats, à la semaine 2 par rapport à la valeur initiale, sont les suivants :

- 32,79 % des patients ayant reçu l'association halobétasol/tazarotène et 33,97 % des patients ayant reçu la crème halobétasol ont atteint une réponse sur l'échelle IGA, comparativement à 3,33 % de ceux ayant reçu le véhicule (p = 0,002 pour chacune des comparaisons entre un traitement actif et le placebo).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'association halobétasol/tazarotène et l'halobétasol pour le pourcentage de patients ayant atteint une réponse sur l'échelle de gravité de la maladie, et ce, pour les trois signes mesurés par cette échelle, soit l'érythème (34,43 % contre 43,49 %), l'épaisseur de la plaque (54,10 % contre 50,79 %) et la desquamation (60,66 % contre 50,79 %).
- Une proportion statistiquement plus importante de patients ayant reçu l'association halobétasol/tazarotène, comparativement à ceux du groupe ayant reçu le véhicule, a atteint une réponse sur l'échelle de gravité de la maladie, et ce, pour les trois signes de gravité, soit l'érythème, l'épaisseur de la plaque et la desquamation.
- Le pourcentage de diminution de la surface corporelle atteinte est de 25 % chez les patients ayant reçu l'association halobétasol/tazarotène et de 24,8 % chez ceux ayant reçu la crème halobétasol, comparativement à 5 % chez ceux du groupe recevant le véhicule (p < 0,001 pour chacune des comparaisons entre un traitement actif et le placebo).

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable dans le contexte d'un essai de phase II.
- La durée de l'étude est courte, mais tout de même acceptable puisque la durée maximale d'utilisation continue de la crème d'halobétasol 0,05 % est de deux semaines selon la monographie du produit.
- Les analyses portant sur la variation de la surface corporelle atteinte sont pertinentes puisque la diminution de celle-ci est un objectif de traitement en pratique clinique.
- Le choix d'un corticostéroïde topique de puissance très élevée comme comparateur est intéressant. Bien que la crème d'halobétasol 0,05 % soit commercialisée au Canada, elle n'est pas inscrite sur les listes; cependant, d'autres corticostéroïdes de puissance très élevée sont actuellement inscrits. Une comparaison avec une association comprenant un corticostéroïde et un analogue de la vitamine D aurait cependant été préférable. Ainsi, l'étude ne permet pas de comparer l'association halobétasol/tazarotène à un produit actuellement inscrit.

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

Les résultats indiquent qu'après deux semaines de traitement, l'association halobétasol/tazarotène et la crème d'halobétasol sont plus efficaces que le véhicule quant à la réponse sur l'échelle IGA. Bien qu'il n'y ait pas d'analyse statistique entre l'association halobétasol/tazarotène et la crème d'halobétasol pour ce paramètre, leurs résultats sont considérés comme numériquement comparables. En ce qui concerne l'atteinte d'une réponse pour les trois signes sur l'échelle de gravité de la maladie, l'association halobétasol/tazarotène est plus efficace que le véhicule; cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'association halobétasol/tazarotène et la crème d'halobétasol. Par ailleurs, le pourcentage de diminution de la surface corporelle atteinte est plus important avec l'association halobétasol/tazarotène et la crème d'halobétasol, comparativement au véhicule. Bien qu'il n'y ait pas de comparaison statistique entre les deux groupes recevant un traitement actif, l'ampleur de l'effet semble similaire. Par ailleurs, des données non publiées, évaluant l'effet de ces deux produits après deux semaines de traitement, indiquent qu'il y a numériquement peu de différence entre ces groupes pour ce qui est de la diminution de la surface corporelle atteinte et que les deux traitements se distinguent numériquement peu par rapport au véhicule. Ces résultats sont décevants puisqu'en pratique clinique, la diminution de la surface corporelle atteinte est un objectif de traitement important pour les patients. Par conséquent, l'efficacité du traitement d'association ne s'est pas clairement distinguée comparativement à un corticostéroïde de puissance très élevée seul.

Innocuité
Après deux semaines de traitement, l'association halobétasol/tazarotène et la crème d'halobétasol diminuent de façon numériquement comparable la xérose, le prurit et la sensation de brûlure, sur l'échelle des réactions de la peau. Par ailleurs, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté et aucun patient n'a abandonné l'étude à cause des effets indésirables, et ce, dans tous les groupes.

<u>Étude 303</u>
Il s'agit d'un essai de phase III, à devis ouvert et sans groupe comparateur d'une durée de 52 semaines, présenté dans une lettre à l'éditeur. Il a pour but d'évaluer l'innocuité de l'association halobétasol/tazarotène chez des patients atteints de psoriasis modéré à grave. Les critères d'inclusion sont similaires à ceux des études 301 et 302. L'essai porte sur 555 patients qui ont appliqué localement l'association halobétasol/tazarotène une fois par jour. Le paramètre d'évaluation principal est la survenue d'effets indésirables. La réponse au traitement, définie par un score de 0 ou 1 sur l'échelle IGA, était évaluée toutes les quatre semaines à partir de la semaine 8. Les patients qui obtenaient une réponse devaient cesser le traitement jusqu'à la prochaine évaluation. Ceux qui n'avaient pas obtenu une diminution du score IGA d'au moins un point à la semaine 12 et ceux qui n'avaient pas obtenu de réponse (score de 0 ou 1 sur l'échelle IGA) à la semaine 24 devaient définitivement abandonner l'étude. De plus, les patients qui ont appliqué le traitement durant 24 semaines consécutives au cours de l'essai sans avoir de réponse devaient également abandonner l'étude. Les principaux résultats sont les suivants :

- Durant l'étude, les effets indésirables rapportés par 5 % ou plus des patients sont la dermatite (11 %), le prurit (6 %) et la douleur (5 %).
- Les effets indésirables ont conduit à l'abandon du traitement par 5,9 % des patients.
- Le pourcentage de patients ayant abandonné l'étude à cause d'un manque d'efficacité lors des évaluations de celle-ci est de 4,7 % après 12 semaines de traitement et 20,9 % après 24 semaines.
- Environ 75 % des patients n'ont pas complété l'étude. La principale raison ayant conduit à l'abandon du traitement est le manque d'efficacité de ce dernier, ce qui correspond à environ 27 % des patients.

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

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

- Il s'agit d'une étude de faible niveau de preuve, en devis ouvert et sans groupe comparateur.
- Seuls les résultats d'innocuité sont présentés, alors que les patients étaient évalués selon l'échelle IGA toutes les quatre semaines. Dans ce contexte, il est déplorable que le devis de l'étude n'ait pas inclus de paramètre évaluant l'efficacité.
- À la suite de l'évaluation de la semaine 12, les patients ayant une diminution d'au moins un point sur l'échelle IGA pouvaient continuer le traitement. Or, cette diminution est trop peu exigeante pour que le traitement soit considéré comme efficace.
- Les patients pouvaient appliquer le traitement sur une durée consécutive allant jusqu'à 24 semaines, ce qui n'est pas représentatif de la pratique clinique où un traitement inefficace serait arrêté avant ce délai. De plus, l'application d'un corticostéroïde topique de puissance très élevée sur une longue période continue n'est pas recommandée, afin d'éviter les effets indésirables.

Les résultats indiquent que peu d'effets indésirables ont été rapportés avec l'association halobétasol/tazarotène et peu de patients ont abandonné l'étude à cause d'effets indésirables liés au traitement. Le pourcentage de patients ayant abandonné le traitement lors de l'évaluation de l'efficacité à 12 semaines est faible, alors que celui-ci est plus élevé à 24 semaines lorsqu'un score de 0 ou 1 est exigé. Par ailleurs, en raison du faible pourcentage de patients qui ont complété l'étude (environ 25 %), les résultats sont empreints d'incertitudes et les conclusions qui peuvent en être tirées sont limitées.

Méta-analyse en réseau non publiée

La méta-analyse en réseau non publiée avait pour but de déterminer l'efficacité relative de l'association halobétasol/tazarotène comparativement à celle d'autres thérapies topiques pour le traitement du psoriasis modéré à grave. Les études sélectionnées portent sur l'association halobétasol/tazarotène, différents corticostéroïdes topiques et analogues de la vitamine D, ainsi que sur des produits associant ces deux traitements actifs. Parmi les produits inclus, seuls le calcitriol 3 mcg/g en onguent (Silkis[MC]) et l'association calcipotriol/proprionate de bétaméthasone 50 mcg/g – 0,5 mg/g en gel (Dovobet[MC]) sont inscrits sur les listes. La méta-analyse inclut les résultats de 14 études. Deux paramètres d'efficacité ont été analysés, soit l'atteinte d'un score de 0 ou 1 sur une échelle d'évaluation globale et l'atteinte d'un score de 0 ou 1 associée à une amélioration de deux points sur ce même type d'échelle.

L'appréciation de l'INESSS concernant cette méta-analyse en réseau est la suivante :

- La stratégie de recherche est détaillée. Toutefois, plusieurs études répertoriées lors de la revue systématique ont été exclues de la méta-analyse, mais les raisons de ces exclusions ne sont pas détaillées.
- Seule l'efficacité des produits a été comparée, alors que la comparaison de l'innocuité aurait aussi été pertinente.
- Certaines des études incluses comparent le traitement actif au véhicule, toutefois, ce dernier diffère à travers les études. Cela entraîne de l'hétérogénéité puisque l'ampleur de l'effet peut varier selon le véhicule. De plus, aucune analyse de sensibilité n'a été effectuée en lien avec cette hétérogénéité.
- Certaines sources d'hétérogénéité ont été relevées entre les études, notamment la gravité de la maladie et les échelles d'évaluation qui diffèrent entre les études. De plus, certaines

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

caractéristiques de base des patients sont manquantes pour certaines études, notamment la surface corporelle atteinte et la durée de la maladie.

- Les différents traitements actifs ont été comparés aux véhicules et n'ont pas été comparés entre eux.

L'INESSS estime donc que cette méta-analyse en réseau présente trop de limites pour que ses conclusions soient retenues.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu deux lettres d'association, soit une lettre provenant de l'Association canadienne de spondylarthrite, ainsi qu'une lettre regroupant la perspective du Réseau canadien du psoriasis, de l'Association canadienne des patients atteints de psoriasis et de l'Alliance canadienne des patients en dermatologie.

Les informations soumises proviennent notamment de sondages, de témoignages et de questionnaires remplis par des patients atteints de psoriasis en plaques ainsi que de patients atteints de spondylarthrite ayant également du psoriasis en plaques.

Il est mentionné que le psoriasis peut entraîner de nombreuses conséquences, entre autres sur la qualité de vie, la vie professionnelle, les relations interpersonnelles, l'estime de soi, ainsi que sur les loisirs et le sommeil. De plus, la maladie peut entraîner de l'anxiété et parfois même des symptômes dépressifs.

Plusieurs patients considèrent que leur psoriasis n'est pas bien contrôlé. Certains ont rapporté avoir essayé de nombreux traitements topiques, la photothérapie, des traitements systémiques ou des agents biologiques pour tenter de maîtriser leur psoriasis, mais ceux-ci se sont avérés inefficaces, ont entraîné des effets indésirables ou sont contre-indiqués chez certains. Ainsi, les patients veulent avoir accès à un traitement topique efficace qui pourrait améliorer leur qualité de vie et aider à améliorer les symptômes. Les patients recherchent une simplicité dans l'application du traitement et la fréquence de l'application.

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.

Selon les cliniciens, les patients atteints de psoriasis modéré à grave, qui recevraient des traitements topiques, seraient ceux ayant une faible surface corporelle atteinte, mais dont les plaques de psoriasis présentent une atteinte modérée à grave. Selon eux, la diminution de la surface corporelle atteinte est un paramètre important dans la pratique clinique puisqu'il s'agit d'un objectif de traitement chez les patients, car cela se traduit par une diminution des plaques visibles. Ainsi, il est dommage de constater que l'association halobétasol/tazarotène diminue peu la surface corporelle atteinte selon les différentes études cliniques réalisées avec ce produit.

Les cliniciens mentionnent qu'il leur est difficile de déterminer la place dans la thérapie de l'association halobétasol/tazarotène puisqu'il n'y a pas de données cliniques qui permettent de la comparer à une association combinant un corticostéroïde topique et un analogue de la vitamine D. La seule comparaison avec un traitement commercialisé au Canada, soit la crème d'halobétasol 0,05 %, indique que l'association

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

halobétasol/tazarotène ne serait pas plus efficace que celle-ci. Il leur apparaît insatisfaisant que cette association de deux produits ne soit pas plus efficace qu'un corticostéroïde seul.

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'association halobétasol/tazarotène pour le traitement du psoriasis modéré à grave n'est pas reconnue.

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

Motifs de la position unanime

- L'association halobétasol/tazarotène est plus efficace que son véhicule pour obtenir une réponse sur l'échelle IGA et elle est bien tolérée. Toutefois, lorsque cette association est comparée à ses composantes individuelles, son efficacité n'est pas clairement démontrée par rapport à l'halobétasol 0,01 %. En effet, plus de patients ont eu une réponse sur l'échelle IGA avec l'association, mais la différence entre cette dernière et l'halobétasol 0,01 % seul est considérée comme modeste. De plus, l'association ne se distingue pas de l'halobétasol 0,01 % seul pour les trois signes évalués sur l'échelle des signes de gravité de la maladie, ce qui est déploré.
- Lorsque l'association halobétasol/tazarotène est comparée à la crème d'halobétasol 0,05 %, un traitement topique commercialisé au Canada, les deux produits entrainent une réponse sur l'échelle IGA numériquement similaire. De plus, il n'y a pas de différence statistique entre les deux pour les trois signes évalués sur l'échelle des signes de gravité de la maladie et le pourcentage de diminution de la surface corporelle atteinte est numériquement comparable. Ces résultats indiquent que l'association halobétasol/tazarotène n'apparait pas plus efficace qu'un corticostéroïde seul, ce qui est décevant. Par ailleurs, des données non publiées portant sur la diminution de la surface corporelle atteinte indiquent que l'association se distingue peu, numériquement, de la crème d'halobétasol 0,05 % et du véhicule. Ces résultats sont déplorés considérant qu'il s'agit d'un objectif important en pratique clinique.
- Il n'est pas possible de déterminer la place de l'association halobétasol/tazarotène dans la thérapie puisqu'aucune donnée comparative n'est disponible par rapport aux traitements actuellement inscrits, notamment une association d'un corticostéroïde topique avec un analogue de la vitamine D.
- Les données actuelles ne démontrent pas que l'association halobétasol/tazarotène comblerait un besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bausch.** Ultravate[MC]. Monographie de produit. Québec, Canada: Bausch Health Canada Inc. (Canada); 2019. [En ligne. Page consultée le 6 juillet 2020] : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00053570.PDF
- **Bhatia ND, Pariser DM, Kircik L, et coll.** Safety and efficacy of halobetasol 0.01%/tazarotene 0.045% fixed combination lotion in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a comparison with halobetasol propionate 0.05% cream. J Clin Aesthet Dermatol 2018;11(11):15-9

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

- **Lebwohl MG, Sugarman JL, Stein Gold L, et coll.** Long-term safety results from a Phase 3 open-label study of a fixed combination halobetasol propionate 0.01% and tazarotene 0.045% (HP/TAZ) lotion in moderate-to-severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol 2019;80(1):282-5.
- **Stein Gold L, Lebwohl M, Sugarman J, et coll.** Safety and efficacy of a fixed combination of halobetasol and tazarotene in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of 2 phase 3 randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol 2018;79(2):287-93.
- **Sugarman JL, Stein Gold L, Lebwohl MG, et coll**. A phase 2, multicenter, double-blind, randomized, vehicle controlled clinical study to assess the safety and efficacy of a halobetasol/tazarotene fixed combination in the treatment of plaque psoriasis. J Drugs Dermatol 2017;16(3):197-204.

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

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

ENTYVIO[MC]

Colite ulcéreuse

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : Entyvio
Dénomination commune : Vedolizumab
Fabricant : Takeda
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)
Teneur : 108 mg/0,68 ml

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire la solution injectable sous-cutanée d'Entyvio[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave, si les conditions suivantes sont respectées.

Condition

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des adultes atteints de colite ulcéreuse modérée à grave toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication :

  - en présence d'un score Mayo de 6 à 12 points;
    et
  - en présence d'un sous-score endoscopique (du score Mayo) d'au moins 2 points.

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

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

  - une diminution du score Mayo d'au moins 3 points et d'au moins 30 %, ou une diminution du score Mayo partiel d'au moins 2 points;
    et
  - un sous-score de rectorragie (du score Mayo) de 0 ou 1 point, ou une diminution de celui-ci d'au moins 1 point.

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

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

Les autorisations de vedolizumab en solution injectable pour administration sous-cutanée sont données pour les patients qui ont reçu au préalable au moins deux doses de vedolizumab sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse comme traitement d'induction, selon l'indication donnant droit au remboursement du vedolizumab sous forme intraveineuse.

Les autorisations pour le vedolizumab en solution pour administration sous-cutanée sont données à raison de 108 mg toutes les deux semaines.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement à l'intégrine α4β7 présente sur les lymphocytes, laquelle médie la migration des lymphocytes vers l'intestin. Cet agent biologique a donc un effet anti-inflammatoire sélectif sur l'intestin. Il est indiqué notamment pour le traitement des patients adultes atteints de colite ulcéreuse active modérée à grave qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement standard ou à l'infliximab, un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα). Actuellement, le vedolizumab sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse ainsi que deux autres agents biologiques, l'adalimumab (Humira[MC]) et l'infliximab (Inflectra[MC], Renflexis[MC]), sont inscrits sur les listes des médicaments dans la section des médicaments d'exception pour le traitement de la colite ulcéreuse. Il s'agit de la première demande d'évaluation par l'INESSS pour Entyvio[MC] sous forme de solution injectable sous-cutanée (Entyvio[MC] SC) pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Mise en contexte

La valeur thérapeutique du vedolizumab sous forme de poudre pour perfusion intraveineuse (IV) a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave (INESSS 2015). En effet, les résultats de l'étude GEMINI 1 (Feagan 2013) ont démontré que le vedolizumab IV était plus efficace que le placebo pour induire et maintenir une réponse clinique, une rémission clinique et une guérison de la muqueuse ainsi que pour permettre la diminution ou l'arrêt des glucocorticoïdes oraux. De plus, le profil d'innocuité était acceptable.

Besoin de santé

Actuellement, les patients atteints de colite ulcéreuse modérée à grave qui ne répondent pas aux traitements standards peuvent être traités par des agents biologiques tels que les anti-TNFα (l'infliximab et l'adalimumab) ou le vedolizumab IV. Les patients qui reçoivent le vedolizumab par injection IV pourraient bénéficier d'un transfert vers la formulation pour injection S.C. En effet, cela leur permettrait notamment de faciliter l'administration de ce traitement et d'éviter les déplacements dans une clinique de perfusion. Par conséquent, la solution injectable SC de vedolizumab représenterait une option supplémentaire de traitement comme thérapie de maintien chez les patients atteints de colite ulcéreuse modérée à grave qui ont obtenu préalablement une réponse clinique avec vedolizumab IV.

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

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude VISIBLE 1 (Sandbord 2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau non publiée a également été considérée. Les données non publiées soumises par le fabricant portant sur l'analyse intermédiaire de la phase de prolongation de l'étude VISIBLE 1 n'ont pas été retenues pour l'évaluation, notamment en raison de leur nature préliminaire.

L'étude VISIBLE 1 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et à double insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du vedolizumab SC à celles d'un placebo pour le traitement de maintien des patients atteints de colite ulcéreuse modérée à grave depuis au moins six mois. Pour être inclus, les patients devaient présenter un score Mayo total de 6 à 12 points et un sous-score endoscopique de 2 ou 3 points. Ils devaient également avoir présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à au moins un des traitements antérieurs suivants : les corticostéroïdes oraux, les agents immunosuppresseurs ou les anti-TNFα.

Lors de la période d'induction, 383 patients ont reçu à devis ouvert 300 mg de vedolizumab IV aux semaines 0 et 2. Les patients qui ont présenté une réponse clinique à la semaine 6 (n = 216) ont ensuite été répartis aléatoirement, selon un ratio 2:1:1, pour recevoir 108 mg de vedolizumab SC toutes les 2 semaines, 300 mg de vedolizumab IV toutes les 8 semaines ou le placebo. La réponse clinique permettant l'accès à la phase de maintien est définie par une diminution du score Mayo total d'au moins 3 points et d'une réduction d'au moins 30 % par rapport au score initial, avec une diminution du sous-score de saignement rectal d'au moins 1 point ou un sous-score absolu du saignement rectal de 0 ou 1. Il y a eu une stratification selon l'usage concomitant de corticostéroïdes oraux, la rémission clinique à la semaine 6, et l'emploi concomitant d'agents immunosuppresseurs ou un usage antérieur des anti-TNFα.

Le paramètre d'évaluation principal est la rémission clinique à la semaine 52, définie par un score Mayo total de 2 points ou moins, dont aucun sous-score n'est supérieur à 1 point. Une analyse statistique hiérarchique est réalisée pour tous les paramètres d'évaluation secondaires, de même qu'une comparaison descriptive entre le groupe de patients ayant reçu le vedolizumab SC et celui des patients l'ayant reçu par voie IV. Les principaux résultats d'efficacité obtenus après 52 semaines, selon une analyse de la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VISIBLE 1 (Sandbord 2020)

Paramètre d'évaluation à la semaine 52[a]	**Vedolizumab SC 108 mg toutes les 2 semaines[b] (n = 106)**	**Placebo[b] (n = 56)**	**Vedolizumab IV 300 mg toutes les 8 semaines[b] (n = 54)**
Rémission clinique[c]	46,2 % p < 0,001	14,3 %	42,6 %
Guérison de la muqueuse[e]	56,6 % p < 0,001[d]	21,4 %	53,7 %
Réponse clinique durable[f]	64,2 % p < 0,001[d]	28,6 %	72,2 %
Rémission clinique durable[g]	15,1 % p = 0,076[d]	5,4 %	16,7 %
Rémission sans corticostéroïdesh	(n = 45) 28,9 % p = 0,067[d]	(n = 24) 8,3 %	(n = 21) 28,6 %

IV : intraveineuse; SC : sous-cutanée.

a Résultats exprimés en pourcentage de patients.

b Tous les patients ont préalablement reçu 300 mg de vedolizumab administré par voie IV aux semaines 0 et 2 comme traitement d'induction. Seuls les patients ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 6 sont répartis aléatoirement pour recevoir un traitement de maintien (vedolizumab SC, placebo ou vedolizumab IV).

c Définie par un score Mayo total de 2 points ou moins et aucun sous-score de plus de 1 point.

d Valeur p de la différence entre la dose de vedolizumab SC et le placebo.

e Définie par un sous-score Mayo endoscopique de 0 ou 1 point.

f Définie par une réponse clinique aux semaines 6 et 52.

g Définie par une rémission clinique aux semaines 6 et 52.

h Définie par une rémission sans prise de corticostéroïdes à la semaine 52 (celle-ci est évaluée chez des patients qui utilisaient initialement des corticostéroïdes et qui, après les avoir arrêtés, étaient en rémission).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude VISIBLE 1 sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique : la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté dans la phase de maintien.
- Les caractéristiques de base des patients sont comparables entre les groupes. À l'inclusion, environ la moitié des patients recevaient des corticostéroïdes. De plus, près de 39 % des patients avaient déjà utilisé les anti-TNF ou présenté un échec antérieur aux anti-TNF.
- Globalement, la population étudiée représente bien celle atteinte de colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave, qui serait traitée au Québec.
- Le choix d'un placebo comme comparateur est acceptable d'un point de vue méthodologique. Cette approche est toutefois discutable d'un point de vue éthique puisque plus de la moitié des patients inclus est atteinte de colite ulcéreuse grave. Par ailleurs, une analyse de non-infériorité entre le vedolizumab SC et le vedolizumab IV aurait été souhaitable. Cependant, l'inclusion dans l'étude d'un groupe de référence recevant le vedolizumab IV permet une comparaison descriptive entre les formulations SC et IV.
- La durée de la phase d'induction de 6 semaines avec le vedolizumab IV est considérée comme étant courte, car il est possible que la réponse clinique prenne plus de 6 semaines à se manifester chez certains patients. Une durée d'induction de 8 semaines ou plus aurait été plus adéquate.

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

- Les paramètres d'évaluation de l'efficacité sont d'intérêt puisque ce sont ceux qui sont couramment utilisés dans les études portant sur la colite ulcéreuse modérée à grave.
- En phase de maintien, le taux d'abandon est élevé dans le groupe de patients ayant reçu le placebo (62,5 %), majoritairement en raison d'un manque d'efficacité. Des analyses de sensibilité ont toutefois été effectuées afin d'en évaluer les répercussions sur les résultats.

Les résultats démontrent que le vedolizumab SC comme traitement de maintien est statistiquement plus efficace que le placebo pour atteindre une rémission clinique, ainsi que pour maintenir une réponse clinique durable et une guérison de la muqueuse à la semaine 52. L'ampleur des différences est jugée cliniquement importante. Concernant la rémission clinique durable et la rémission sans corticostéroïdes, les pourcentages de patients sont numériquement plus élevés avec le vedolizumab SC comparativement au placebo, mais aucune différence statiquement significative n'est observée entre les deux groupes. Cela pourrait s'expliquer, dans le cas de la rémission sans corticostéroïdes, par le faible nombre de patients recevant des corticostéroïdes au début de la phase de maintien. Pour ce qui est de l'amélioration de la qualité de vie, elle a été mesurée à l'aide de l'*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), un outil reconnu et validé. Les résultats indiquent que, par rapport au placebo, le vedolizumab SC procure une amélioration cliniquement significative de la qualité de vie des patients.

Des analyses de sous-groupes préspécifiées ont été réalisées selon l'usage antérieur d'agents biologiques. Bien qu'elles soient exploratoires, les résultats suggèrent que le vedolizumab SC est plus efficace que le placebo pour maintenir une rémission clinique, indépendamment de l'exposition préalable à un agent biologique.

Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour tester une non-infériorité entre les formulations IV et SC de vedolizumab, les résultats démontrent que les proportions de patients ayant atteint une rémission clinique avec ces deux formes sont numériquement similaires (46,2 % et 42,6 %). Il en est globalement de même pour les autres paramètres d'évaluation, notamment la guérison de la muqueuse, la rémission clinique durable et la rémission sans corticostéroïdes.

Pharmacocinétique
La dose de vedolizumab pour administration par injection SC a été déterminée afin de présenter une biodisponibilité similaire à celle de la forme pour administration IV. Des simulations effectuées à partir d'un modèle pharmacocinétique ont permis de déterminer qu'une dose de 108 mg de vedolizumab SC toutes les deux semaines libère à l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques moyennes similaires à 300 mg de vedolizumab IV toutes les huit semaines (Rosario 2019).

Innocuité
Le vedolizumab SC a un profil d'innocuité comparable à celui de la formulation IV. Il présente toutefois une incidence des réactions au site d'injection plus élevée que celles du vedolizumab IV et du placebo (10,4 %, 1,9 %, 0 %, respectivement). Parmi les effets indésirables les plus fréquents figurent la nasopharyngite, les céphalées, l'anémie et les infections des voies respiratoires supérieures. Par ailleurs, le pourcentage de patients chez qui on a décelé des anticorps dirigés contre le vedolizumab SC est similaire à celui observé avec le vedolizumab IV. Le vedolizumab SC est donc globalement bien toléré.

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

Comparaison indirecte
La méta-analyse en réseau non publiée a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de vedolizumab (SC et IV) à celles d'autres agents biologiques (l'ustekinumab, l'infliximab, l'adalimumab, le golimumab et le vedolizumab SC) et du tofacitinib chez des patients atteints de colite ulcéreuse modérée à grave. Parmi ces comparateurs, le golimumab, le tofacitinib et l'ustekinumab ne figurent présentement pas sur les listes des médicaments pour le traitement de cette condition. Cette méta-analyse en réseau inclut les résultats de 19 études, dont la majorité sont des essais contre placebo. Les paramètres d'efficacité analysés sont la rémission clinique, la réponse clinique et la guérison de la muqueuse à la fin des périodes d'induction et de maintien. La méta-analyse présente trois analyses d'efficacité; la première porte sur la population globale, les deux autres concernent les patients n'ayant jamais reçu d'agents biologiques et les patients ayant déjà été traités par ceux-ci.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de cette méta-analyse en réseau sont les suivants :

- Parmi les comparateurs retenus, le vedolizumab IV, l'adalimumab et l'infliximab sont jugés pertinents, puisqu'ils sont inscrits sur les listes des médicaments pour cette condition.
- Cette méta-analyse inclut des études avec des devis différents, des durées et des tailles d'échantillon variables. Les paramètres d'efficacité choisis sont pertinents, cependant ils sont évalués à des moments différents dans les phases d'induction et de maintien.
- Les caractéristiques de bases des populations étudiées présentent beaucoup d'hétérogénéité, notamment en ce qui concerne la durée de la maladie et de l'exposition antérieure à des agents biologiques.
- L'absence d'information quant à la proportion des patients traités par des corticostéroïdes est déplorée puisqu'une différence sur ce paramètre ente les études peut être une source d'hétérogénéité susceptible d'engendrer de l'incertitude sur les résultats.
- Concernant le plan statistique, un modèle à effet fixe a été retenu, alors qu'un modèle à effet aléatoire aurait permis de mieux représenter l'hétérogénéité entre les populations des études.

Compte tenu des nombreuses limites et de l'incertitude qu'elles génèrent, les résultats de cette méta-analyse ne peuvent être retenus.

Perspective du patient
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de la *Gastrointestinal Society*, une association de patients souffrant de colite ulcéreuse. Celle-ci rapporte les expériences de leurs membres aux prises avec la maladie. Les informations transmises ont été recueillies à partir de rapports d'enquêtes sur l'impact de la colite ulcéreuse dans les aspects quotidiens de la vie. Elles font état des conséquences néfastes de cette affection qui se traduisent, entre autres, par l'anxiété, la dépression, l'absentéisme au travail, l'isolement social et la stigmatisation des patients. Au-delà d'un soulagement adéquat des symptômes, les patients recherchent avant tout une rémission ou une réponse clinique durable ainsi qu'une amélioration de leur qualité de vie. Bien qu'il existe plusieurs options de traitement disponibles, les résultats d'un sondage auprès des patients ont fait ressortir que seulement 28 % des personnes atteintes de colite ulcéreuse considéraient que ces médicaments étaient adéquats pour contrôler leur maladie. Parmi les patients exposés aux agents biologiques, une réponse clinique a été rapportée chez 63 % des cas et 23 % de ces patients avaient eu une rémission clinique durable. Toutefois, puisque la réponse au traitement est très variable, ces agents biologiques ne sont pas efficaces, ou ont cessé de l'être

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

chez certains patients. Il est donc nécessaire d'avoir plusieurs options de formulations différentes afin d'avoir une meilleure prise en charge de ces patients.

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu la lettre d'un gastroentérologue. Ce dernier mentionne que le vedolizumab est le seul médicament dans la classe des anti-intégrines. Son efficacité et son profil d'innocuité sont très bien documentés. Par conséquent, il constitue un médicament de choix dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, notamment de la colite ulcéreuse. Cependant, son utilisation est limitée par la seule formulation IV. L'accès à une nouvelle formulation qui s'administre par voie SC permettrait une meilleure flexibilité en plus de réduire le nombre d'heures de travail manquées et d'avoir un impact favorable sur la productivité.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de vedolizumab sous forme de solution injectable sous-cutanée.

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

Le prix de vente garanti d'un stylo ou d'une seringue préremplie contenant 108 mg de vedolizumab SC est de 822,50 $. Son coût de traitement de maintien annuel, à raison d'une injection toutes les 2 semaines, est de 21 385 $. Il est identique à celui obtenu avec le vedolizumab IV, ce dernier étant plutôt administré toutes les 8 semaines en maintien. Il convient de noter que plusieurs formats de stylos et de seringues préremplies sont disponibles (formats d'une, de deux et de six unités).

D'un point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer le coût de traitement de vedolizumab SC à celui du vedolizumab IV dans le traitement de maintien de la colite ulcéreuse modérée à grave. Cette analyse repose sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces deux options. Sur un horizon temporel d'une année, les coûts considérés sont ceux d'acquisition des médicaments, des services professionnels du pharmacien, de la marge bénéficiaire du grossiste et, pour la formulation intraveineuse, d'administration du vedolizumab.

Le fabricant estime que le coût annuel de traitement de maintien avec la formulation SC de vedolizumab ([redacted] $) est [redacted] à celui de la formulation IV ([redacted] $).

Selon l'INESSS, dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre le vedolizumab SC et le vedolizumab IV, l'analyse de minimisation des coûts représente un devis adéquat. Étant donné que le vedolizumab IV est amorcé au préalable en traitement d'induction, il constitue le meilleur comparateur du vedolizumab SC en traitement de maintien. Quelques modifications ont toutefois été apportées à l'analyse précitée. Dans un premier temps, puisque l'administration du vedolizumab se fait dans les cliniques de perfusion mises sur pied par la compagnie et que les frais d'administration sont assumés par celle-ci, ces coûts ont été exclus. Par la suite, la perspective sociétale, dans laquelle est incluse la perte de productivité, est également explorée. Bien que le pourcentage attendu soit largement inférieur à celui lié à la formulation intraveineuse, certains patients nécessiteront l'aide d'un professionnel de la santé pour l'administration sous-cutanée toutes les deux semaines. Selon l'opinion d'experts, le pourcentage pourrait être comparable à celui observé avec l'adalimumab, qui s'administre à la même fréquence; il est établi à 5 %.

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

Résultat de l'analyse de minimisation des coûts comparant les formulations sous-cutanée et intraveineuse de vedolizumab pour le traitement de maintien de la colite ulcéreuse (INESSS)

MÉDICAMENT	Coût de traitement annuel[a]
Vedolizumab SC	
Acquisition du médicament	21 385 $
Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste[b]	624 $
Pertes de productivité[c]	48 $
Total (perspective MSSS)	22 009 $
Total (perspective sociétale)	22 057 $
Vedolizumab IV	
Acquisition du médicament	21 385 $
Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste	312 $
Pertes de productivité[c]	318 $
Total (perspective MSSS)	21 697 $
Total (perspective sociétale)	22 015 $

IV : Intraveineuse; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; SC : Sous-cutanée.

a Ce coût repose sur l'hypothèse voulant qu'il y a annuellement 13 ordonnances et 26 administrations pour la formulation sous-cutanée et 6,5 de chacune pour l'administration intraveineuse.

b Ce coût représente celui d'un service pharmaceutique avec une boîte contenant 2 stylos ou seringues préremplies. Lorsqu'on considère les boîtes en contenant un seul, ce coût revient à 1 131 $. Lorsque les boîtes de 6 unités sont utilisées, le coût est de 286 $.

c Le calcul se base sur le taux d'emploi et la rémunération moyenne de personnes âgées de 40 ans (Sandborn 2020), provenant de l'Institut de la statistique du Québec; 2 heures sont supposées pour chaque déplacement pour l'administration de la formulation intraveineuse et 1,5 heure pour celle de la formulation sous-cutanée. Pour la formulation sous-cutanée, sur la base de l'opinion d'experts, il est présumé que 5 % des personnes pourraient nécessiter l'aide d'un professionnel de la santé pour l'administration. Ce pourcentage s'établit à 100 % pour la formulation intraveineuse.

Il en ressort que le coût annuel du traitement de maintien au vedolizumab SC est plus élevé d'environ 300 $ que celui du traitement de maintien au vedolizumab IV, notamment en raison des frais administratifs associés à la distribution du médicament. Notons que, bien que l'ampleur soit moindre, elle demeure plus coûteuse lorsque la perspective sociétale est considérée avec la prise en compte des coûts indirects relatifs à la perte de productivité liée à l'administration du vedolizumab.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du vedolizumab sous forme de solution injectable sous-cutanée pour le traitement de maintien de la colite ulcéreuse modérée à grave. Elle repose principalement sur des statistiques de facturation. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre attendu d'ordonnances de vedolizumab IV (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre attendu d'ordonnances standardisées de vedolizumab IV (sur 3 ans)	[redacted]	7 552, 9 164 et 10 777[a]
Durée standardisée d'une ordonnance	28 jours	28 jours
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du vedolizumab SC (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	30 %, 40 % et 50 %[b]
Provenance des parts de marché	Vedolizumab IV	Vedolizumab IV
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Nombre estimé d'unités par ordonnance standardisée de 28 jours de Vedolizumab SC Vedolizumab IV	 [redacted]	 2 0,5
Coût de traitement par ordonnance de 28 jours de Vedolizumab SC Vedolizumab IV	 [redacted] $ [redacted] $	 1 693 $[c] 1 669 $[c]

IV : Intraveineuse; SC : Sous-cutanée; s. o. : Sans objet.

a Nombre estimé à partir d'une extrapolation des données de facturation de la RAMQ du 1er juin 2016 au 31 mai 2020.

b L'INESSS suppose que, dès la troisième année, les parts de marché seraient réparties de manière égale entre les deux formulations.

c Ce coût inclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, l'impact sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription du vedolizumab pour administration par voie sous-cutanée serait de [redacted] $ avec le remboursement de [redacted] unités.

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

- Nombre attendu d'ordonnances du vedolizumab IV : Le fabricant a réalisé ses estimations à partir des données historiques extraites de la base de données d'IQVIA PharmaStat, de tous les traitements biologiques disponibles de la colite ulcéreuse, dont le vedolizumab IV, sur la période de 2015 à 2019. Il explore les tendances de croissance annuelle afin de déterminer le nombre d'ordonnances des années subséquentes. Il considère ensuite, pour chaque ordonnance de vedolizumab IV, une durée de traitement de 28 jours, en supposant [redacted] unité par ordonnance. En effet, l'ordonnance d'une fiole de vedolizumab IV est d'une durée de 56 jours et la considération d'une durée de traitement de 28 jours requiert un ajustement de l'estimation du nombre total d'ordonnances. Cet ajustement n'a pas été réalisé par le fabricant. Il convient toutefois de noter que le fabricant, tout comme l'INESSS, considère que tant les nouveaux patients que ceux expérimentés pourraient passer de la forme intraveineuse du vedolizumab à la forme sous-cutanée.
- L'INESSS, pour sa part, s'est basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ du vedolizumab IV de juin 2016 à mai 2020 pour établir des tendances d'utilisation. Selon les extractions des données qui ont été faites, la durée moyenne d'une ordonnance de vedolizumab IV est de 53 jours. Cette durée est bien proche des 56 jours recommandés par ordonnance. Un ajustement a été effectué

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

pour estimer le nombre d'ordonnances par durée standardisée de 28 jours. Cette modification a pour effet d'augmenter le nombre d'ordonnances.

- Coût de traitement par ordonnance de 28 jours : Le fabricant n'a pas pris en compte les frais relatifs aux activités administratives liées à distribution du médicament, à savoir le coût en services professionnels du pharmacien (9 $) et la marge bénéficiaire du grossiste (marge maximale de 39 $). L'INESSS quant à lui considère ces coûts, soit la distribution d'une boîte de 2 unités du stylo ou de la seringue préremplie pour administration sous-cutanée tous les 28 jours et la distribution d'une fiole tous les 56 jours pour l'administration intraveineuse. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription de la solution injectable sous-cutanée d'Entyvio[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement des patients atteints de la colite ulcéreuse modérée à grave (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	3 725 925 $	6 030 570 $	8 863 260 $	18 619 755 $
Nombre d'ordonnances	2 265	3 666	5 388	11 319
IMPACT NET				
RAMQ[b]	54 677 $	88 497 $	130 066 $	273 240 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[c]			180 828 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[d]			339 626 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les estimations sont réalisées en faisant une extrapolation par tendance logarithmique plutôt que linéaire du nombre d'ordonnances de vedolizumab sous forme de solution injectable sous-cutanée (1 697, 2 475 et 3 318) au cours des trois premières années.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 10 %, en points de pourcentage, des parts de marché de vedolizumab sous forme de solution injectable sous-cutanée (40 %, 50 % et 60 %) au cours des trois premières années.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription du vedolizumab pour administration par voie SC engendrera des coûts additionnels d'environ 274 000 $ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire le vedolizumab en solution pour injection SC sur les listes de médicaments. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Le vedolizumab SC est plus efficace qu'un placebo pour atteindre une rémission clinique, ainsi que pour maintenir une réponse clinique durable et une guérison de la muqueuse à 52 semaines, après un traitement d'induction au vedolizumab IV.
- Le vedolizumab SC semble d'efficacité comparable au vedolizumab IV.
- Le vedolizumab SC est généralement bien toléré, son innocuité serait similaire à la formulation pour administration par voie IV.
- L'inscription de la solution injectable SC de vedolizumab représenterait une option additionnelle pour le traitement de maintien chez les patients atteints de colite ulcéreuse modérée à grave qui ont obtenu une réponse clinique avec vedolizumab IV.
- Le coût annuel du traitement de maintien au vedolizumab SC est plus élevé que celui du vedolizumab IV, ce qui en fait une stratégie moins efficiente que cette dernière.

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

- L'inscription de la formulation pour administration par voie SC engendrerait des coûts additionnels d'environ 274 000 $ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de la solution injectable sous-cutanée d'Entyvio[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave constituerait une décision responsable, juste et équitable si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti de la formulation intraveineuse de vedolizumab et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle. Sa considération aurait eu pour effet de rendre la formulation sous-cutanée davantage inefficiente et d'augmenter l'impact budgétaire net.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et coll.** Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2013;369(8):699-710.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Entyvio[MC]-Colite ulcéreuse. Québec, Qc : INESSS; 2015 : disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Entyvio_2015_10.pdf
- **Neovius M, Arkema EV, Blomqvist P, et coll.** Patients with ulcerative colitis miss more days of work than the general population, even following colectomy. Gastroenterology 2013;144(3):536-43.
- **Rosario M, Polhamus D, Chen C, et coll.** P490 a vedolizumab population pharmacokinetic model including intravenous and subcutaneous formulations for patients with ulcerative colitis. J.Crohn's Colitis.2019;13. S357
- **Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et coll**. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(3):562-572.

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

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

INFLECTRA[MC]

Traitement de la maladie de Crohn chez les enfants

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : Inflectra
Dénomination commune : Infliximab
Fabricant : Pfizer
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneur : 100 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter des indications reconnues à Inflectra[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn chez les enfants, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception
- Atténuation du fardeau

Indications reconnues

- pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes. L'essai d'un immunosuppresseur doit avoir été d'au moins 8 semaines.

  L'autorisation initiale est donnée pour un maximum de 3 doses de 5 mg/kg.

  Lors de la demande initiale, le médecin devra mentionner l'immunosuppresseur utilisé ainsi que la durée du traitement. Lors de demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. La demande sera alors autorisée pour une période de 12 mois.

- pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes, lorsque les immunosuppresseurs sont contre-indiqués, non tolérés ou qu'ils ont été inefficaces dans le passé lors d'un épisode similaire après un traitement combiné avec des corticostéroïdes.

  L'autorisation initiale est donnée pour un maximum de 3 doses de 5 mg/kg.

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

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la contre-indication ou de l'intolérance ainsi que l'immunosuppresseur utilisé. Lors de demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. La demande sera alors autorisée pour une période de 12 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Inflectra[MC] est un médicament biosimilaire de l'infliximab, dont le produit de référence est Remicade[MC]. C'est un anticorps monoclonal chimérique IgG1κ qui se lie de façon spécifique au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), une cytokine pro-inflammatoire, et la neutralise en agissant sur le système immunitaire. Actuellement, Inflectra[MC] est inscrit dans la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique, du psoriasis en plaques, de la colite ulcéreuse chez l'adulte, de la maladie de Crohn chez l'adulte selon certaines conditions. Il a aussi récemment obtenu l'approbation de Santé Canada pour le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant. Un autre biosimilaire de l'infliximab, Renflexis[MC], figure sur les listes pour ces mêmes indications et l'INESSS en a récemment évalué un autre, Avsola[MC], pour lequel la décision du ministre est attendue. Quant à Remicade[MC], il est inscrit sur les listes des médicaments pour la plupart de ces indications, sauf pour le traitement de la colite ulcéreuse chez l'adulte. Il s'agit de la première évaluation d'Inflectra[MC] par l'INESSS pour le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, en ce qui concerne le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant, cet avis a été émis le 28 août 2019. Il vient confirmer qu'Inflectra[MC] et Remicade[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Le critère de la valeur thérapeutique d'Inflectra[MC] est donc satisfait pour le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Cependant, en février 2020, la Direction des services de santé de l'INESSS, dans le cadre de travaux portant sur l'innocuité de la substitution et de l'interchangeabilité des médicaments biologiques (INESSS 2020), a mené une consultation auprès de plusieurs cliniciens québécois, dont deux gastroentérologues. Parmi les informations recueillies, les éléments pertinents dans le cadre de l'évaluation en cours sont les suivants :

- Tous les cliniciens consultés sont d'avis que les enfants traités par un médicament biologique, quelle qu'en soit la raison médicale, devraient être exclus d'une politique de substitution non médicale.
- L'utilisation d'un biosimilaire pour des patients n'ayant jamais été traités est peu fréquente en gastroentérologie pédiatrique. En conséquence, on a peu de données étayant cet usage dans cette population qui présente souvent une atteinte grave et pour qui la stabilisation des symptômes peut être difficile.

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

- Le risque de rechute ou de perte de réponse au traitement est aussi élevé chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin et il n'est pas rare que ceux-ci aient connu plusieurs échecs de traitement.
- Les options thérapeutiques étant très limitées en gastroentérologie, les cliniciens consultés craignent qu'une perte de réponse au traitement survienne après la substitution d'un médicament encore efficace et qu'un retour en arrière soit très difficile si l'état de santé du patient se dégrade. C'est pourquoi ils soulignent l'importance de bien évaluer l'état de santé d'une personne avant d'envisager une substitution.

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

Le prix de vente garanti (PVG) d'une fiole d'Inflectra^MC contenant 100 mg d'infliximab est de 525 $. Ce prix est supérieur à celui de Renflexis^MC (493 $), mais inférieur à celui de Remicade^MC (940 $). Notons toutefois que pour ce dernier, la RAMQ applique la mesure du prix le plus bas (PPB).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Inflectra^MC à Renflexis^MC et à Remicade^MC dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn. Le fabricant estime qu'Inflectra^MC a un coût de traitement annuel par patient de 16 876 $ dans la première année et de 12 657 $ les années subséquentes. En raison de l'application de la mesure du PPB par la RAMQ, ces coûts sont identiques à ceux de Renflexis^MC. Pour cette même raison, ces coûts sont les mêmes que ceux de Remicade^MC pour les patients naïfs, mais sont cependant inférieurs (24 082 $) pour les patients expérimentés.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est justifiée puisque rien ne porte à croire que les diverses formulations d'infliximab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Dans la perspective d'un système public de santé et de services sociaux (MSSS), il adhère au constat qu'Inflectra^MC serait au même coût que Renflexis^MC et Remicade^MC en raison de l'application par la RAMQ de la mesure du PPB au moment du remboursement. Cependant, dans une perspective élargie, il appert qu'Inflectra^MC a un coût de traitement supérieur de 6,5 % à celui de Renflexis^MC; différence (1 091 $ la première année et 818 $ les années subséquentes) que le patient pourrait devoir assumer pour se procurer Inflectra^MC.

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

L'INESSS a répertorié plusieurs études observationnelles (Kang 2018; Sieczkowska 2016; Sladek 2017; van Hoeve 2019) portant sur de petites populations d'enfants atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, pour qui Inflectra^MC remplace le produit de référence (switch). Les résultats de ces études montrent que la transition vers Inflectra^MC n'a pas eu d'effet sur la réponse clinique à l'infliximab et que les profils d'innocuité et d'immunogénicité sont restés les mêmes.

Mentionnons qu'une recension exhaustive des écrits scientifiques portant sur les données de substitution (switch) a été effectuée, notamment en gastroentérologie, par la Direction des services de santé de l'INESSS lors des travaux précités de février 2020. La méthodologie et les constats complets de cette revue systématique figurent dans le document « État des connaissances » (INESSS 2020).

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

Le fabricant d'Inflectra[MC] finance l'accès à un réseau de cliniques de perfusion privées étant donné que l'infliximab doit être administré par perfusion intraveineuse et nécessite une surveillance étroite en raison du potentiel d'effets indésirables graves lors de son administration. Ce réseau regroupe des cliniques situées partout au Canada. Ainsi, une hausse du nombre de demandes de perfusion dans le réseau public n'est pas attendue.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant à évaluer l'impact sur le budget de la RAMQ de l'ajout d'une indication reconnue à Inflectra[MC] pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn. Elle repose notamment sur des données d'IQVIA[MC] RxDynamics[MC]. Les principales hypothèses retenues sont les suivantes :

- Nombre moyen de patients traités annuellement : 935 patients expérimentés et 10 patients naïfs.
- Taux d'abandon : 5 % pour les patients expérimentés) et 15 % pour les patients naïfs.
- Pourcentage de patients expérimentés remplaçant le produit de référence par un biosimilaire (switch) : 95 % la 1re année et 50 % les années suivantes.
- Parts de marché d'Inflectra[MC] : 30 % des parts de marché des biosimilaires.
- Coût annuel moyen par patient : 16 876 $ la première année et 12 657 $ les années subséquentes.

Selon le fabricant, une incidence budgétaire de 0 $ est à prévoir sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié le nombre de patients admissibles en supposant que les patients ne changeront pas de formulation d'infliximab en cours de traitement. L'amorce d'un traitement par Inflectra[MC] serait ainsi limitée à ceux n'ayant jamais été traités (patients naïfs). Selon les statistiques de facturation de la RAMQ, on dénombre 27 et 19 patients amorçant un traitement à base d'infliximab dans les années 2017 et 2018, respectivement; aucun patient n'a toutefois amorcé un tel traitement depuis janvier 2019 pour cette indication.

Ainsi, aucune incidence n'est présumée sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout de cette indication reconnue à Inflectra[MC]. Il convient toutefois de noter que même si un patient devait amorcer Inflectra[MC] au cours de ces années, l'application par la RAMQ de la mesure du PPB ferait qu'il n'y aurait aucun impact financier additionnel sur son budget.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS recommande au ministre d'ajouter sur les listes des médicaments des indications reconnues à Inflectra[MC] pour le traitement de la maladie de Crohn chez les enfants, si certaines conditions sont respectées. Celles-ci figurent au début de cet avis. Les éléments suivants ont été considérés pour formuler cette recommandation :

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Inflectra[MC] et Remicade[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité pour le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant.
- Malgré son coût de traitement inférieur à celui de Remicade[MC], Inflectra[MC] est jugé non efficient pour l'indication demandée, en raison de son coût supérieur à Renflexis[MC], différence de coût potentiellement assumée par le patient.

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

- Aucune incidence n'est attendue sur le budget de la RAMQ.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION (SI PERTINENT)

- En juin 2020, l'INESSS a transmis à la ministre une recommandation d'inscription concernant un autre médicament biosimilaire d'infliximab : Avsola[MC]. Le prix soumis pour ce biosimilaire est inférieur (493 $) à celui d'Inflectra[MC].
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis d'Inflectra[MC], de Renflexis[MC] et de Remicade[MC] et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Innocuité de la substitution et de l'interchangeabilité des médicaments biologiques. État des connaissances rédigé par Isabelle Dufort, Émilie Viel et Stéphane Gilbert. Québec, Qc : INESSS;2020. 80 p.
- **Kang B, Lee Y, Lee K, et coll.** Long-term outcomes after switching to CT-P13 in pediatric-onset inflammatory bowel disease: A single-center prospective observational study. Inflamm Bowel Dis 2018;24(3):607-16.
- **Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszkiewicz A, et coll.** Switching between infliximab originator and biosimilar in paediatric patients with inflammatory bowel disease. Preliminary observations. J Crohns Colitis 2016;10(2):127-32.
- **Sladek M, Vultaggio A, Ghione S, et coll.** Abstract P661. Comparable clinical efficacy, safety and immunogenicity of infliximab biosimilar (CT-P13) after transition from reference infliximab (Remicade®) in children with established inflammatory bowel disease: a multi-centre prospective observational study. J Crohns Colitis 2017;11(Suppl 1);S418.
- **van Hoeve K, Dreesen E, Hoffman I, et coll.** Efficacy, pharmacokinetics, and immunogenicity is not affected by switching from infliximab originator to a biosimilar in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Ther Drug Monit 2019;41(3):317-24.

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

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

NIVESTYM[MC]

Neutropénie

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : Nivestym
Dénomination commune : Filgrastim
Fabricant : Pfizer
Forme : Solution injectable (fiole et seringue préremplie)
Teneurs : 300 µg/ml (1 ml et 1,6 ml) (fiole); 600 µg/ml (0,5 ml et 0,8 ml) (seringue)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

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

Condition

- Médicament d'exception

Indications reconnues pour le paiement

- pour le traitement des personnes recevant des cycles de chimiothérapie moyennement ou hautement myélosuppressive (≥ 40 p. cent de risque de neutropénie fébrile).

- pour le traitement des personnes à risque de développer une neutropénie grave lors de chimiothérapie.

- lors des cycles subséquents de chimiothérapie, pour le traitement des personnes ayant souffert d'une neutropénie grave (numération des neutrophiles inférieure à 0,5 X 10^9/L) survenant lors des premiers cycles de chimiothérapie et pour lesquelles une réduction de la dose d'antinéoplasiques n'est pas appropriée.

- lors des cycles subséquents de chimiothérapie à visée curative, pour le traitement des personnes ayant souffert d'une neutropénie (numération de neutrophiles inférieure à 1,5 X 10^9/L) survenant lors des premiers cycles de chimiothérapie et pour lesquelles une réduction de dose ou un retard dans le plan d'administration de la chimiothérapie ne sont pas acceptables.

- lors de chimiothérapie chez les enfants atteints de tumeur solide.

- pour le traitement des personnes souffrant d'une aplasie médullaire grave (numération des neutrophiles inférieure à 0,5 X 10^9/L) en attente d'un traitement curatif par une greffe de moelle osseuse ou par le sérum antithymocytes.

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

- pour le traitement des personnes souffrant d'une neutropénie chronique congénitale, héréditaire, idiopathique ou cyclique ayant une numération des neutrophiles inférieure à 0,5 X 10^9/L.

- pour le traitement des personnes infectées par le VIH souffrant d'une neutropénie grave (numération des neutrophiles inférieure à 0,5 X 10^9/L).

- pour stimuler la moelle osseuse chez le receveur en vue d'une autogreffe.

- pour le traitement d'appoint lors d'une leucémie myéloïde aiguë.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nivestym[MC] est un médicament biosimilaire du filgrastim, dont le produit de référence est Neupogen[MC]. Le filgrastim est un facteur de croissance granulocytaire dont l'action consiste à régulariser la production des neutrophiles dans la moelle osseuse. Nivestym[MC] est approuvé par Santé Canada pour la prévention et le traitement de la neutropénie; les libellés des indications sont les mêmes que ceux de Neupogen[MC]. Un autre biosimilaire du filgrastim, Grastofil[MC] en seringues préremplies, est actuellement inscrit dans la section des médicaments d'exception des listes. Toutefois, seul Neupogen[MC] en fioles est inscrit pour le traitement des enfants nécessitant un ajustement de dose ainsi que pour les personnes allergiques au latex. Il s'agit de la première évaluation de Nivestym[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 16 avril 2020. Il vient confirmer que Nivestym[MC] et Neupogen[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Le critère de la valeur thérapeutique de Nivestym[MC] est donc satisfait.

Par ailleurs, les composants de la seringue préremplie ainsi que de la fiole de Nivestym[MC] ne contiennent pas de latex, ce qui permet son utilisation chez les personnes qui y sont allergiques. De plus, la disponibilité du produit sous forme de fiole permet l'ajustement de dose de filgrastim lorsque requis.

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

Le prix de vente garanti des fioles de Nivestym[MC] contenant 1 ml et 1,6 ml de solution, à une concentration de 300 µg/ml, est respectivement de [redacted] et [redacted] $. Leur prix, pour une dose correspondante de filgrastim, est inférieur à celui des fioles de Neupogen[MC] (173,19 et 277,10 $). Les seringues préremplies de Nivestym[MC] contenant 0,5 ml et 0,8 ml de solution, à une concentration de 600 µg/ml, ont quant à elles un prix de vente garanti respectif de [redacted] et [redacted] $. Le prix des seringues préremplies de Grastofil[MC], pour une dose correspondante de filgrastim, est de 144,31 et 230,90 $.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer le coût des fioles de Nivestym[MC] et de Neupogen[MC] ainsi que le coût des seringues préremplies de Nivestym[MC] et de Grastofil[MC], dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Le fabricant estime que le coût d'une fiole avec la nouvelle formulation ([redacted] ou [redacted] $ selon la dose) est inférieur à celui de Neupogen[MC] ([redacted] ou [redacted] $ selon la dose), alors que celui d'une seringue préremplie ([redacted] et [redacted] $) est [redacted] à celui de Grastofil[MC] ([redacted] et [redacted] $). Ces coûts incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que les différentes formulations de filgrastim puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Ainsi, pour l'indication reconnue faisant l'objet de cet avis, le coût d'un traitement avec une fiole de Nivestym[MC] est inférieur à celui de Neupogen[MC] et celui d'un traitement avec une seringue préremplie de Nivestym[MC] est [redacted] à celui de Grastofil[MC].

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

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Nivestym[MC] pour la prévention et le traitement de la neutropénie. Elle repose notamment sur des données de facturation, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Selon le fabricant, pour une consommation totale de [redacted] fioles et seringues préremplies de Nivestym[MC], des économies de [redacted] $ sont estimées sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant son inscription. Il soutient également que, pour une consommation de [redacted] fioles et seringues préremplies, ce sont des économies de [redacted] $ qui sont estimées sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, en raison d'un usage plus faible des facteurs de croissance granulocytaire en établissements de santé, seul l'impact budgétaire sur le budget de la RAMQ est considéré. De plus, quelques modifications ont été apportées à l'analyse et celles qui ont le plus d'effet sur les estimations sont les suivantes. Le fabricant considère tous les patients dans son analyse, tandis que l'INESSS inclut uniquement les patients nouvellement traités. De plus, l'INESSS suppose une suspension de la couverture de Neupogen[MC], comparateur innovateur de Nivestym[MC], et ce, pour l'ensemble des patients nouvellement traités dès la première année. Selon les statistiques de facturation de la RAMQ, 1 168 fioles de Neupogen[MC] ont été utilisées dans la dernière année pour des fins d'ajustement de dose, en raison d'allergies au latex ou pour stimuler la moelle osseuse chez le receveur, en vue d'une autogreffe. Puisque Nivestym[MC] est disponible en fioles et que les seringues préremplies du produit ne contiennent pas de latex, il n'y a pas de raison de poursuivre l'utilisation du Neupogen[MC] à un prix plus élevé chez les nouveaux patients.

En ce qui concerne les patients qui recevraient Nivestym[MC] au lieu de Grastofil[MC], [redacted]. Ainsi, des économies d'environ 123 727 $

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

pourraient être générées sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de Nivestym[MC], considérant un marché stable de Neupogen[MC] en raison de sa faible utilisation actuelle. Ces économies seraient de moindre ampleur (80 505 $) advenant une baisse de l'utilisation de Neupogen[MC] de 20 %. À ces économies s'ajoutent celles, de moindre ampleur, à prévoir sur le budget des établissements de santé.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Nivestym[MC] et Neupogen[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- La disponibilité de Nivestym[MC] en fioles et en seringues préremplies permettrait de traiter l'ensemble des patients admissibles, qu'ils aient besoin d'un ajustement de doses ou qu'ils soient allergiques au latex.
- Nivestym[MC] est jugé efficient pour la prévention et le traitement de la neutropénie.
- Des économies d'environ 124 000 $ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Neupogen[MC] est présentement inscrit sur les listes selon certaines conditions, soit pour les personnes qui sont allergiques au latex, pour les enfants qui requièrent un ajustement de dose ne permettant pas l'utilisation de seringues préremplies de filgrastim, de même que chez le receveur en vue d'une autogreffe. Puisque les composants de la seringue préremplie et de la fiole de Nivestym[MC] ne contiennent pas de latex, son utilisation est possible chez les personnes qui y sont allergiques. De plus, selon les experts consultés, la disponibilité de Nivestym[MC] sous forme de fiole permet l'ajustement de dose de filgrastim lorsque requis, par exemple en pédiatrie ou dans un contexte d'autogreffe.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti de Grastofil[MC] et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle. Sa considération aurait eu pour effet de rendre les seringues préremplies de Nivestym[MC] [redacted] et d'augmenter l'impact budgétaire net.

Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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

PDP-LEVETIRACETAM[MC]

Épilepsie

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : pdp-levetiracetam
Dénomination commune : Lévétiracétam
Fabricant : Pendopharm
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 100 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 au ministre d'inscrire la solution pour perfusion intraveineuse (I.V.) pdp-levetiracetam[MC] sur la *Liste des médicaments - Établissements* pour le traitement de l'épilepsie, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lévétiracétam est un anticonvulsivant à large spectre d'efficacité qui est notamment indiqué comme « traitement adjuvant chez les patients épileptiques dont les crises ne sont pas contrôlées de manière satisfaisante par les traitements classiques ». Le lévétiracétam sous forme de comprimés (Keppra[MC] et versions génériques) est inscrit sur les listes des médicaments sans restriction. La solution pour perfusion I.V. de lévétiracétam est une option de remplacement pour les patients qui ne peuvent être temporairement traités par voie orale. D'autres anticonvulsivants sous forme de solution injectable, tels que le brivaracétam, le lacosamide, le phénobarbital et la phénytoïne, figurent sur la *Liste des médicaments - Établissements*. Il s'agit de la première évaluation de pdp-levetiracetam[MC] en solution pour perfusion I.V.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Mise en contexte

La valeur thérapeutique du lévétiracétam sous forme de comprimés a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement adjuvant chez les patients épileptiques (INESSS 2004).

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

Le lévétiracétam en solution pour perfusion I.V. a un historique de commercialisation d'environ 20 ans à l'échelle internationale. Dans ce contexte, Santé Canada a autorisé sa commercialisation selon la Ligne directrice – Présentations de drogue fondées sur les données de tierces parties (Source documentaire et expérience de commercialisation). Pour être admissible à une évaluation selon ces lignes directrices, certains éléments doivent être fournis, notamment :

- Des éléments de preuve démontrant que le produit utilisé dans les études citées par les sources documentaires (c'est-à-dire le produit de référence) est représentatif du produit à usage commercial proposé.
- Des données pertinentes et à jour sur l'expérience de commercialisation du même ingrédient médicinal à l'étranger (sur une durée d'au moins 10 ans et dans les mêmes condition) ou des données établissant que le même ingrédient médicinal est ou a déjà été commercialisé au Canada (et utilisé dans les mêmes conditions).

L'homologation de pdp-levetiracetam[MC] par Santé Canada repose notamment sur les résultats d'études portant sur la préparation orale de lévétiracétam, sur la mise en évidence d'une biodisponibilité comparable entre la préparation orale de lévétiracétam et la préparation parentérale de lévétiracétam disponible en Europe et aux États-Unis (Keppra[MC]), ainsi que sur la similitude des propriétés pharmaco-chimiques de pdp-levetiracetam[MC] par rapport à la solution pour injection I.V. de lévétiracétam (Keppra[MC]).

Appréciation des données

Parmi les publications analysées, une étude de bioéquivalence (Ramael 2006), l'étude clinique de Baulac (2017) ainsi qu'une analyse comparative des propriétés pharmaco-chimiques non publiée ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Ramael est un essai de phase I, à répartition aléatoire, réalisé sur 18 adultes sains ayant pour but d'évaluer la bioéquivalence entre la solution pour injection I.V. de lévétiracétam (Keppra[MC]) et les comprimés de lévétiracétam. Les résultats montrent qu'une dose de 1 500 mg administrée par voie I.V. est bioéquivalente à trois comprimés de 500 mg. En effet, comparativement à la formulation orale, l'intervalle de confiance à 90 % (IC90 %) des ratios de la moyenne de la surface sous la courbe ainsi que les ratios de la moyenne de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la solution pour injection I.V. se situent dans l'intervalle de bioéquivalence défini par Santé Canada (de 80 à 125 %). Ainsi, les doses de lévétiracétam administrées par voie I.V. ou orale sont interchangeables sans ajustement, en raison de la similitude de leurs profils plasmatiques.

L'étude de Baulac est un essai multicentrique, à devis ouvert, ayant pour but d'évaluer l'innocuité de la solution pour injection I.V. de lévétiracétam (Keppra[MC]) en remplacement des comprimés de lévétiracétam. L'étude a inclus 25 adultes épileptiques recevant une dose stable de lévétiracétam par voie orale pour le traitement d'appoint de crises partielles. Dans le cadre de l'essai, tous les patients transféraient de traitement pour recevoir le lévétiracétam sous forme injectable pendant quatre jours, après quoi, ils recevaient de nouveau la formulation orale et étaient suivis durant un à sept jours. Les résultats montrent que la transition des patients recevant du lévétiracétam par voie orale à la voie I.V. est bien tolérée. Aucun effet indésirable grave ou lié à l'injection n'a été rapporté.

Enfin, une analyse non publiée indique que la composition et les propriétés pharmaco-chimiques de pdp-levetiracetam[MC] sont similaires à celles de la solution pour injection I.V. de lévétiracétam (Keppra[MC]).

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

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés proviennent d'une consultation avec des neurologues spécialisés dans le traitement de l'épilepsie.

Le lévétiracétam est un antiépileptique à large spectre d'efficacité, utilisé tant pour le traitement des crises focales que pour celui des crises généralisées, en monothérapie ou comme traitement adjuvant chez les enfants et les adultes. Les cliniciens soulignent qu'ils ont une expérience importante avec ce médicament et l'utilisent fréquemment dans leur pratique clinique. L'efficacité et le profil d'innocuité du lévétiracétam sont bien décrits; il est bien toléré et entraîne peu d'interactions médicamenteuses.

Les patients épileptiques hospitalisés et chez qui l'administration de médicaments oraux n'est temporairement pas possible reçoivent un traitement de relais par voie I.V. Le plus souvent, il s'agit de la phénytoïne, de l'acide valproïque, du phénobarbital, du lacosamide ou encore du brivaracétam. L'utilisation du brivaracétam par voie I.V. représente une alternative intéressante pour les patients traités par le lévétiracétam *per os* puisque ces deux agents ont le même mécanisme d'action. Cependant, les conversions entre les différents traitements nécessitent un ajustement de doses. De l'avis des cliniciens, l'accès à la forme injectable I.V. de lévétiracétam simplifierait la prise en charge des patients ne pouvant temporairement recevoir la forme orale puisque cela permettrait de poursuivre le traitement avec le même agent, sans ajustement de doses. Cela éviterait donc les inconvénients liés au transfert vers un autre anticonvulsivant, notamment la titration des doses et la survenue potentielle de symptômes de sevrage. Cela permettrait également de limiter l'exposition des patients à des traitements associés à des toxicités importantes, dont la phénytoïne liée à des risques d'arythmies, d'hypertension ou de réactions allergiques.

Les patients non connus épileptiques et hospitalisés pour un *status epilepticus*, par exemple, reçoivent principalement du lorazépam ou de la phénytoïne par voie I.V à l'urgence. Parmi les autres options disponibles par voie I.V., mentionnons l'acide valproïque, le phénobarbital, le lacosamide et le brivaracétam. Elles sont toutefois peu utilisées en pratique; l'acide valproïque est difficile à obtenir, le phénobarbital présente un profil d'innocuité défavorable ainsi que des risques d'interactions médicamenteuses, le brivaracétam et le lacosamide ne sont généralement pas disponibles aux urgences. Les cliniciens estiment que l'utilisation *de novo* du lévétiracétam sous forme d'injection I.V. chez certains patients hospitalisés pour un *status epilepticus* faciliterait leur prise en charge ultérieure par les neurologues, puisque le traitement pourrait être poursuivi par voie orale.

De l'avis des experts consultés, le risque de mésusage avec le lévétiracétam injectable est très faible compte tenu du fait qu'il est administré par voie I.V. par des professionnels qualifiés et uniquement dans le cadre contrôlé des établissements de santé.

Perspective du patient
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient.

Besoin de santé
L'administration du lévétiracétam par voie orale peut être temporairement impossible en raison d'un problème de dysphagie grave, de malabsorption ou lorsque le réflexe de déglutition est absent. Malgré

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

l'existence de nombreux anticonvulsivants oraux, seules quelques alternatives sont disponibles par voie injectable. Les patients qui reçoivent le lévétiracétam par voie orale pourraient à l'occasion nécessiter l'administration I.V. de cet anticonvulsivant. Plusieurs avantages pourraient être liés au transfert du lévétiracétam d'une voie à l'autre, telle la possibilité de contrôler plus facilement les crises épileptiques réfractaires ou d'éviter des symptômes de sevrage. Par conséquent, le lévétiracétam I.V. répond à un besoin de santé chez les patients qui reçoivent le lévétiracétam sous forme de comprimés, mais pour qui la voie orale n'est temporairement pas possible. Le besoin de santé pour un agent antiépileptique ayant peu d'interactions médicamenteuses, peu d'effets indésirables et qui est bien toléré, est présent. De plus, un agent qui permettrait le passage de la voie *per os* à la voie I.V. sans nécessité de conversion des doses est également souhaitable.

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

Le prix soumis d'une fiole de 5 ml de pdp-levetiracetam[MC] (100 mg/ml) est de 21,26 $. Le coût de traitement journalier, à raison de 500 à 1 500 mg deux fois par jour, varie ainsi de 43 à 128 $. Il est plus élevé que celui des autres antiépileptiques injectables tels que le brivaracétam, le lacosamide, le lorazépam et la phénytoïne, lequel varie de 2 à 90 $ par jour.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-conséquences non publiée. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficience de la solution pour injection pdp-levetiracetam[MC] comparativement à l'absence de traitement adjuvant (placebo) pour la prise en charge de l'épilepsie chez les patients adultes recevant déjà le lévétiracétam par voie orale et pour lesquels l'administration orale ne peut être temporairement poursuivie. Les paramètres cliniques de cette analyse reposent sur les données cliniques de la formulation orale de lévétiracétam, lesquelles sont transposées à la formulation intraveineuse grâce à la démonstration d'une bioéquivalence. L'analyse porte sur un horizon temporel d'un an et elle a été effectuée selon la perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration du lévétiracétam par voie intraveineuse, des ressources en soins de santé pour la prise en charge des crises d'épilepsie accrues avec le placebo et de la perte de productivité, et ce, pour une durée d'hospitalisation de 2,3 jours.

Principaux résultats de l'analyse coût-conséquences comparant lévétiracétam I.V. au placebo (Fabricant)

Paramètre	Lévétiracétam I.V. comparativement au placebo
DONNÉE CLINIQUE	
Efficacité	Avantage le lévétiracétam I.V.
Innocuité	Jugée similaire
DONNÉE ÉCONOMIQUE (COÛT PAR PATIENT)	
Acquisition des médicaments	[redacted] $
Administration des médicaments	[redacted] $
Prise en charge de l'épilepsie	[redacted] $
Perte de productivité	[redacted] $
Différentiel total (coûts additionnels)	[redacted] $

I.V. : Intraveineux.

Selon le fabricant, il appert que la solution pour injection pdp-levetiracetam[MC] aurait une efficacité supérieure, mais une innocuité similaire au placebo. De plus, ses coûts seraient supérieurs à ceux de son comparateur ([redacted] $).

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

L'INESSS estime que l'analyse coût-conséquences constitue un devis adéquat dans un contexte où les avantages sont difficilement quantifiables. Cependant, puisque le lévétiracétam est utilisé depuis de nombreuses années, tant en monothérapie de première intention qu'en traitement adjuvant, il considère que l'utilisation de la formulation intraveineuse pourrait être bénéfique chez deux catégories de patients. Ainsi, l'évaluation de l'efficience de pdp-levetiracetam[MC] est plutôt réalisée en deux temps, à savoir en relais à la forme orale de lévétiracétam, comme chez les patients en périopératoire (ci-après, patients déjà traités), et lors de la prise en charge aux urgences (ci-après, patients *de novo*), comme en présence d'un *status epilepticus*.

<u>Patients déjà traités pour leur épilepsie et hospitalisés, chez qui l'administration orale n'est temporairement pas possible</u>

Pour ces patients épileptiques hospitalisés chez qui l'administration du lévétiracétam par voie orale n'est temporairement plus possible, le relais par voie I.V. avec la phénytoïne, le lacosamide ou encore le brivaracétam représente l'une des options utilisées par les cliniciens en pratique. Cependant, bien que le brivaracétam par voie I.V. puisse être l'option privilégiée dans des cas particuliers en raison du mécanisme d'action commun, son utilisation se fait dans un contexte de nécessité médicale particulière, étant normalement permise en relais à un traitement oral avec le brivaracétam, lequel ne peut être administré conjointement au lévétiracétam. De surcroît, peu importe l'option, la réalisation d'une analyse coût-conséquences est largement limitée par l'absence de données comparant l'efficacité et l'innocuité des différents traitements possibles.

On peut toutefois noter que, peu importe la mesure utilisée par l'équipe soignante pour tenter de contrôler l'état du patient en l'absence de la disponibilité de la voie orale, les conversions entre les différents traitements utilisés en pratique clinique peuvent nécessiter un ajustement de doses, alors que l'interchangeabilité des doses *per os* et I.V. du lévétiracétam se fait sans ajustement, ce qui limite les risques d'erreur. De plus, pour les patients qui reçoivent le lévétiracétam par voie orale en externe, l'inscription de sa forme I.V. sur la *Liste des médicaments – Établissements* permettrait au personnel hospitalier de poursuivre le traitement avec ce même agent, ce qui éviterait les symptômes de sevrage. De plus, les experts consultés ont rapporté que le profil d'innocuité de la phénytoïne serait moins favorable que celui du lévétiracétam. En effet, ils ont soulevé des risques d'arythmie, d'hypotension ou encore de réactions allergiques pouvant être associés à la phénytoïne.

<u>Patients *de novo* hospitalisés, chez qui l'administration orale n'est pas possible</u>

Pour les patients non connus épileptiques qui sont hospitalisés, par exemple pour un *status epilepticus*, les benzodiazépines constituent le premier choix de traitement; il s'agit généralement du lorazépam. À celui-ci s'ajoute un médicament intraveineux d'une autre classe pour contrôler les crises, tel que la phénytoïne ou encore le lévétiracétam. D'autres options sont également disponibles, notamment l'acide valproïque, mais elles sont toutefois peu utilisées en pratique pour ces patients. Ainsi, puisque certaines ressemblances et dissemblances existent entre le lévétiracétam et la phénytoïne, soit le comparateur jugé le plus pertinent, les éléments cliniques et économiques de chacun sont mis en parallèle dans une analyse coût-conséquences.

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

Principaux résultats de l'analyse coût-conséquences comparant le lévétiracétam à la phénytoïne, tous deux administrés par voie intraveineuse (INESSS)

	Lévétiracétam I.V.	Phénytoïne I.V.
DONNÉES CLINIQUES		
Efficacité	L'efficacité serait comparable[a]	
Innocuité	Le lévétiracétam serait avantagé, alors que la phénytoïne peut être associée à de l'arythmie, de l'hypotension et des réactions allergiques[a]	
Le lévétiracétam I.V. serait avantagé cliniquement		
PRISE EN CHARGE DU TRAITEMENT PAR LE PERSONNEL HOSPITALIER		
Avantages et inconvénients associés aux options	Absence de sevrage advenant la poursuite du traitement par voie orale	Nécessité de conversion de dose lors du transfert au traitement par voie orale avec le lévétiracétam
Prise en charge du traitement facilitée avec le lévétiracétam I.V.		
DONNÉES ÉCONOMIQUES		
Coût de traitement	213 $[b] 145 $[c]	33 $[b]
Coût de traitement supérieur avec le lévétiracétam I.V.		

I.V. : Intraveineux; s. o. : Sans objet.

a En l'absence de données probantes dans la documentation scientifique, l'efficacité et l'innocuité comparatives reposent sur l'avis des experts consultés.

b Coût de traitement estimé à partir de la posologie moyenne quotidienne des monographies des produits, sur une durée d'hospitalisation de 2,5 jours.

c Coût de traitement intraveineux, sur une durée moyenne d'hospitalisation de 2,5 jours, obtenu à partir de la conversion 1:1 de la dose quotidienne moyenne observée pour le lévétiracétam *per os*, à partir des statistiques de facturation de la RAMQ.

Sur la base de l'analyse coût-conséquences, l'INESSS est d'avis que la formulation I.V. de lévétiracétam procure un contrôle du *status épilepticus* comparable à celui de la phénytoïne. Cependant, alors que la phénytoïne agit notamment au niveau hémodynamique, le profil d'innocuité du lévétiracétam serait avantageux. Quant à la prise en charge du traitement des patients épileptiques lors du passage à la voie orale, elle s'en trouverait facilitée avec ce dernier, par la disponibilité à la section régulière des listes de la formulation *per os* et par l'absence de conversion des doses.

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'inscription de la solution pour perfusion I.V. du lévétiracétam sur la *Liste des médicaments – Établissements* serait bénéfique, particulièrement chez les patients atteints d'épilepsie partielle réfractaire recevant déjà le lévétiracétam par voie orale comme traitement adjuvant et qui nécessiteraient momentanément une administration I.V., par exemple durant une hospitalisation. Chez ces patients, une transition vers le lévétiracétam I.V. favoriserait la continuité des soins. Cela représenterait pour l'équipe soignante une option avantageuse en raison de la réduction du risque de sevrage et de la simple conversion de dose entre les deux formes pharmaceutiques. Le contrôle de la maladie pour le patient en serait facilité, ce qui pourrait se traduire par une économie de temps pour le

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

personnel des centres hospitaliers et une hospitalisation plus courte pour le patient. Le risque de mésusage du pdp-levetiracetam[MC] est considéré comme faible puisque son usage nécessite la voie I.V et s'administre uniquement dans le cadre contrôlé des établissements de santé.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement de la formulation I.V. de lévétiracétam chez les patients adultes souffrant d'épilepsie, recevant déjà le lévétiracétam par voie orale comme traitement adjuvant et pour lesquels l'administration orale ne peut être temporairement poursuivie. Le nombre de patients a été estimé à partir des données historiques portant sur les comprimés de lévétiracétam (2015 à 2019) provenant de PharmaStat[MC] (IQVIA[MC]). Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients traités par les comprimés de lévétiracétam (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	17 172, 18 245 et 19 317
Proportion de personnes assurées par le régime public d'assurance médicament	s. o.	84,5 %
Proportion de patients hospitalisés annuellement	[redacted] %	12 %
Proportion de patients hospitalisés nécessitant l'administration intraveineuse d'un antiépileptique	[redacted] %	20 %
Nombre de patients à traiter (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	439, 492 et 521
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du lévétiracétam I.V. (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	90 %, 95 % et 95 %
Principale provenance de ces parts de marché	Absence de traitement adjuvant	Phénytoïne
FACTEUR INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Durée de traitement	[redacted] jours	2,5 jours
Coût moyen de traitement par patient Lévétiracétam I.V. Phénytoïne	 [redacted] $ s. o.	 144,94 $ 33 $

I.V. : Intraveineux; s. o. : Sans objet.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patients, des coûts supplémentaires sur trois ans de [redacted] $ sont estimés sur le budget des établissements de santé.

L'INESSS estime que, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié quelques intrants spécifiques au contexte québécois, notamment relativement au nombre de patients traités, lequel est plutôt basé sur les données de facturation de la RAMQ, et à la durée de traitement, laquelle est plutôt établie à 2,5 jours dans un souci de concordance avec l'évaluation précédente du brivaracétam (INESSS 2019) et puisqu'elle est toujours jugée adéquate. Finalement, la provenance des parts de marché du lévétiracétam a également été modifiée alors que, selon l'opinion des experts consultés, elles proviendraient majoritairement de la phénytoïne. Les experts rapportent

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

également qu'il est possible, dans certaines situations, que la formulation intraveineuse de lévétiracétam remplace le lorazépam, au lieu de s'ajouter, mais l'ampleur est difficilement estimable. Ainsi, pour des fins de simplification de la présente analyse, cela n'a pas été considéré.

Il convient de mentionner que, lorsque le lévétiracétam est utilisé en tant que traitement adjuvant, il est possible que ses parts de marché puissent provenir du brivaracétam. Cependant, puisque le critère reconnu pour le paiement de ce dernier précise qu'il doit être utilisé en relais à un traitement oral avec le brivaracétam, les autorisations sont accordées pour de nombreuses situations dans un contexte de nécessité médicale particulière. En analyse de sensibilité, la possibilité que 25 % des parts de marché du lévétiracétam puissent provenir du brivaracétam plutôt que de la phénytoïne a été explorée.

Impacts budgétaires de l'inscription de la solution pour injection pdp levetiracetam[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissement* pour le traitement des patients souffrant de crise épileptique partielle, chez qui la voie orale n'est temporairement pas disponible (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	65 236 $	72 174 $	76 425 $	213 835 $
Nombre de patients	439	492	521	1 452
IMPACT NET				
Établissements	49 141 $	55 073 $	58 320 $	162 534 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[a]			58 243 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[b]			428 001 $

I.V. : Intraveineuse.

a Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de patients hospitalisés annuellement réduite de 15 %, d'une proportion de patients nécessitant une administration I.V. d'un antiépileptique réduite de 15 % ainsi que des parts de marché du lévétiracétam provenant à 25 % du brivaracétam, lequel est vraisemblablement autorisé pour des motifs de nécessités médicales particulières.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de patients hospitalisés augmentée de 15 %, d'une proportion de patients nécessitant une administration I.V. d'un antiépileptique augmentée de 15 % ainsi que d'une durée de traitement rehaussée à 4,6 jours.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 162 000 $ seraient engendrés sur le budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'inscription de la solution injectable I.V. de lévétiracétam. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 1 452 patients seraient traités au cours des 3 prochaines années.

Une analyse de scénario a également été effectuée, en utilisant le nombre de fioles pour administration intraveineuse de lévétiracétam obtenues grâce au Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada, lequel se chiffre à [redacted] au Canada en 2018. À partir de cette information soumise par le fabricant, des estimations ont été réalisées par l'INESSS pour le Québec. Dans l'hypothèse d'une utilisation comparable dans l'ensemble des provinces et de l'utilisation par les patients de 3 fioles en moyenne par hospitalisation, 2 486 patients pourraient recevoir un traitement intraveineux de lévétiracétam au cours de la première année couverte par la présente analyse. Ces chiffres sont corroborés par des données préliminaires sur les ventes en établissement de santé depuis novembre 2019 de pdp levetiracetam[MC] pour l'ensemble des usages, données tirées de la banque de données *Canadian Drugstore and Hospital Purchases Audit* (CDH) d'IQVIA[MC]. En utilisant la même croissance que celle retenue pour l'analyse de base, les mêmes parts de marché et les mêmes provenances, il appert que les coûts sur le budget des

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

établissements pourraient plutôt être de l'ordre de 779 000 $ au cours des trois premières années suivant l'inscription. Précisons cependant que ces coûts sont présumés être déjà assumés en grande partie par les établissements de santé. Par conséquent, l'ampleur de l'impact budgétaire estimé par ce scénario pourrait être grandement réduite.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire pdp-levetiracetam[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique du lévétiracétam sous forme de comprimés a déjà été reconnue.
- Les comprimés de lévétiracétam sont inscrits sur les listes des médicaments.
- La solution pour perfusion I.V. de lévétiracétam, disponible en Angleterre et aux États-Unis (Keppra[MC]), est bioéquivalente à sa version en comprimés.
- La composition et les propriétés pharmaco-chimiques du lévétiracétam en solution pour perfusion I.V. disponible en Angleterre et aux États-Unis (Keppra[MC]) sont semblables à celles de pdp-levetiracetam[MC].
- La transition des patients recevant du lévétiracétam par voie orale à la voie I.V. est bien tolérée.
- Aucune conversion de doses n'est nécessaire pour le passage de la voie orale à la voie I.V.
- pdp-levetiracetam[MC] présente un profil d'innocuité favorable et peu de risques d'interaction médicamenteuse. Il comblerait un besoin de santé, particulièrement chez les patients qui reçoivent le lévétiracétam sous forme de comprimés, mais pour qui la voie orale n'est pas possible.
- Le risque de mésusage est considéré comme faible.
- D'un point de vue pharmacoéconomique, chez les patients traités pour leur épilepsie, qui sont hospitalisés et chez qui l'administration orale n'est temporairement pas possible, la réalisation d'une analyse coût-conséquences est largement limitée par l'absence de données comparant l'efficacité et l'innocuité des différentes mesures utilisées par l'équipe soignante pour tenter de contrôler l'état du patient. La formulation I.V. de lévétiracétam permettrait cependant, à ces patients qui recevaient le lévétiracétam par voie orale, de changer de voix d'administration sans ajustement de dose, de diminuer les symptômes de sevrage et de recevoir un traitement qui présente un meilleur profil d'innocuité que la phénytoïne.
- Chez les patients épileptiques *de novo* hospitalisés, le lévétiracétam I.V. procurerait un contrôle du *status epilepticus* somme toute comparable à celui de la phénytoïne, un meilleur profil d'innocuité ainsi qu'une prise en charge du traitement facilitée lors du passage à la voie orale. Cependant, il ne peut être affirmé avec certitude que ces avantages compensent son coût de traitement plus élevé. En somme, l'efficience de la formulation I.V. de lévétiracétam ne peut être adéquatement évaluée pour le traitement des patients épileptiques dont les crises ne sont pas contrôlées de manière satisfaisante par les traitements classiques et chez qui la voie orale n'est temporairement pas disponible.
- L'impact budgétaire de l'inscription de lévétiracétam I.V. sur la *Liste des médicaments – Établissements* serait de près de 163 000 $ au cours des trois premières années. Bien qu'il pourrait être beaucoup plus élevé en retenant une approche reposant sur les données du PAS de Santé Canada et celles préliminaires sur les ventes en établissements de santé, il est toutefois présumé que ces coûts seraient pour la plupart déjà assumés par les établissements de santé.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Le coût unitaire des comprimés de 250, 500 et 750 mg de lévétiracétam est de [redacted], [redacted] et [redacted] $ respectivement, selon les prix négociés du regroupement d'achats des établissements de santé SigmaSanté (19 juin 2020). Le coût de traitement quotidien à raison de 500 à 1 500 mg deux fois par jour varie de [redacted] à [redacted] $.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baulac M, Brodie M, Elger C, et coll.** Lévétiracétam intravenous infusion as an alternative to oral dosing in patients with partial-onset seizures. Epilepsia 2007;48(3):589–92.
- **Pendopharm.** pdp levetiracetam[MC]. Monographie de produit. Montréal, Québec : Pendopharm; 2019. [En ligne. Page consultée le 14 juillet 2020]: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00053380.PDF.
- **Ramael S, De Smedt F, Toublanc N, et coll.** Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. Clin Ther. 2006;28(5):734-44.

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

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

RIXIMYO[MC]

Lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique et polyarthrite rhumatoïde

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : Riximyo
Dénomination commune : Rituximab
Fabricant : Sandoz
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 10 mg/ml (10 ml et 50 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Riximyo[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR), et sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) et de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception

Indications reconnues sur les listes des médicaments

- pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave, en association avec le méthotrexate, ou encore avec le léflunomide en cas d'intolérance ou de contre-indication au méthotrexate.

  Lors de la demande initiale :
  - 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 d'une durée suffisante avec un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNFα) inscrit sur les listes de médicaments comme traitement biologique de première intention de la polyarthrite rhumatoïde, ou encore avec un agent biologique possédant un mécanisme d'action différent,

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

inscrit aux mêmes fins, et ce, en cas d'intolérance ou de contre-indication sérieuses aux anti-TNFα.

L'autorisation initiale est donnée pour une période maximale de 6 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer une réponse au traitement constatée au cours des premiers 6 mois suivant la dernière perfusion. La réponse au traitement est définie par :

- une diminution de 20 % ou plus 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.

L'administration du traitement suivant est alors possible si la maladie n'est toujours pas en rémission ou si, à la suite de l'atteinte d'une rémission, la maladie se réactive.

Les demandes de poursuite du traitement sont autorisées pour une période minimale de 12 mois et pour un maximum de 2 traitements.

Un traitement est composé de 2 perfusions de 1 000 mg chacune.

Indications reconnues sur la *Liste des médicaments – Établissements*

♦ en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'un lymphome exprimant le CD20.

Un maximum de 8 cycles est autorisé.

Il est à noter que le rituximab n'est pas autorisé pour le traitement d'un lymphome indolent qui a progressé pendant un traitement incluant un anticorps dirigé contre le CD20, ou qui a progressé dans les 6 mois suivant la fin de ce traitement.

♦ en monothérapie pour le traitement d'entretien des personnes atteintes d'un lymphome indolent ayant répondu au traitement avec le rituximab administré en monothérapie ou en association avec les protocoles de chimiothérapie CHOP ou CVP.

♦ en association avec la fludarabine et la cyclophosphamide, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet.

Les autorisations pour le rituximab sont données pour un maximum de 6 cycles de traitement. Le rituximab s'administre le premier jour de chaque cycle à la dose de 375 mg/m^2 pour le premier cycle et de 500 mg/m^2 pour les cycles suivants

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

- en association avec la fludarabine et la cyclophosphamide, pour le traitement de deuxième intention de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet chez les personnes n'ayant jamais fait l'essai d'une chimiothérapie à base de rituximab pour cette maladie.

  Les autorisations pour le rituximab sont données pour un maximum de 6 cycles de traitement. Le rituximab s'administre le premier jour de chaque cycle à la dose de 375 mg/m^2 pour le premier cycle et de 500 mg/m^2 pour les cycles suivants.

- pour le traitement des personnes atteintes d'une leucémie lymphoïde chronique, selon l'indication reconnue pour l'idélalisib.

- pour le traitement des personnes atteintes d'une leucémie lymphoïde chronique, selon l'indication reconnue pour le vénétoclax.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Riximyo^{MC} est un médicament biosimilaire du rituximab, dont le produit de référence est Rituxan^{MC}. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes B. Cet antigène est notamment surexprimé à la surface de ces lymphocytes chez les patients souffrant de LNH à cellules B. De plus, ces lymphocytes joueraient un rôle déterminant dans la pathogénèse de la PAR. Rituxan^{MC} est disponible sous deux formes, de teneurs différentes et non substituables, dont l'une est conçue pour une administration par perfusion intraveineuse (I.V.) et l'autre par injection sous-cutanée (Rituxan^{MC} SC). Sous sa forme I.V., Rituxan^{MC} est inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de la PAR, et sur la *Liste des Médicaments – Établissements* pour le traitement du LNH et de la LLC, selon certaines conditions. Riximyo^{MC}, qui s'administre uniquement par voie I.V., est approuvé par Santé Canada pour les mêmes indications que Rituxan^{MC}. Il s'agit du troisième biosimilaire du rituximab évalué par l'INESSS pour le traitement du LNH, de la LLC et de la PAR après Truxima^{MC}, pour lequel la ministre a sursis à la décision d'inscription, et Ruxience^{MC}, à propos duquel la décision du ministre est attendue. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Riximyo^{MC} pour ces indications.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 28 avril 2020. Il vient confirmer que Riximyo^{MC} et Rituxan^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Le critère de la valeur thérapeutique de Riximyo^{MC} est donc satisfait.

Perspective du patient

Une lettre provenant d'une association de patients a été reçue par l'INESSS pendant l'évaluation de Riximyo^{MC}. Dans le cadre de ses activités, le comité ACE (Arthritis Consumer Experts) demande à ses

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

abonnés de partager leur expérience avec la PAR. Dans la lettre adressée à l'INESSS, il présente les commentaires de cinq patients ayant répondu à cette invitation. Tous mentionnent que la PAR a des répercussions importantes sur leur vie quotidienne, notamment en raison de la douleur, de la rigidité et de la perte de mobilité des articulations qui y sont associées. Ces symptômes ont pour effet de limiter les activités que les patients peuvent exercer, voire leur capacité à occuper un emploi et à participer à des activités sociales. Tous les patients rapportent utiliser plusieurs médicaments afin de contrôler les symptômes de la maladie et au moins l'un d'entre eux reçoit des perfusions de rituximab. Aucun n'a encore fait l'essai d'un médicament biosimilaire, mais tous sont d'avis qu'en dépit des traitements actuels, leur qualité de vie est diminuée et ils espèrent l'arrivée de nouvelles thérapies causant moins d'effets indésirables et permettant un meilleur contrôle de la maladie.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole de 100 mg et de 500 mg de Rituxan^MC^ I.V. est de 453,10 $ et de 2 265,50 $, tandis que celui d'une fiole de 100 mg et de 500 mg de Riximyo^MC^ est de [redacted] $ et de [redacted] $, respectivement. Ces derniers prix correspondent à une diminution de [redacted] % par rapport aux prix respectifs du produit de référence.

Pour le traitement du lymphome folliculaire, Rituxan^MC^ SC est également remboursé. Son coût de traitement, à raison d'une dose fixe de 1 400 mg par cycle de 21 jours, est de 2 889 $. Il est supérieur à celui de Riximyo^MC^, qui est plutôt de [redacted] $, lorsqu'utilisé à la même fréquence et selon la posologie usuelle recommandée de 375 mg/m^2 par cycle. Ce dernier coût de traitement correspond à une diminution de [redacted] % par rapport à la forme sous-cutanée de Rituxan^MC^. Il est calculé pour une personne d'une surface corporelle moyenne de 1,85 m^2.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a notamment pour but de comparer Riximyo^MC^ à Rituxan^MC^ I.V. et à Rituxan^MC^ SC dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Selon l'indication reconnue, il estime que le coût de traitement annuel avec Riximyo^MC^ est [redacted] de [redacted] à [redacted] $ à celui de Rituxan^MC^ I.V. En analyse complémentaire, pour le traitement du LNH plus spécifiquement, il est plutôt [redacted] de [redacted] $ à celui de Rituxan^MC^ SC en considérant les coûts d'acquisition en médicament et de leur administration.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que les différentes formulations intraveineuses de rituximab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Par ailleurs, bien que l'efficacité et l'innocuité de Riximyo^MC^ n'aient jamais été directement comparées à celles de Rituxan^MC^ SC, il est présumé qu'elles pourraient être somme toute semblables. Cela s'appuie sur le fait que Rituxan^MC^ SC a été jugé comparable à Rituxan^MC^ I.V. (INESSS 2018) et ainsi, indirectement, les conclusions peuvent s'étendre à Riximyo^MC^. Pour le traitement du LNH, de la LLC et de la PAR, le coût d'un traitement par Riximyo^MC^ est inférieur d'environ [redacted] % à celui de Rituxan^MC^ I.V. Cette différence de coût se retrouve toutefois réduite dans la comparaison avec le Rituxan^MC^ SC pour le traitement du lymphome folliculaire ([redacted] %).

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

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)

Suivi des patients

Le rituximab doit être administré par perfusion intraveineuse et nécessite une surveillance étroite en raison du potentiel d'effets indésirables graves lors de son administration. Les patients atteints d'un LNH ou d'une LLC reçoivent le rituximab en établissements de santé en vertu de la circulaire ministérielle 2000-028. Quant aux patients atteints de PAR, qui sont surtout traités en contexte ambulatoire, ils ont accès à un réseau de cliniques de perfusion privées financées par le fabricant de Rituxan[MC].

Ce modèle de soins sera également offert par le fabricant de Riximyo[MC] aux patients atteints de PAR : le programme de soutien XPOSE de Sandoz leur donnera accès à un réseau de cliniques où le médicament sera administré par perfusion intraveineuse sous surveillance médicale. Ce réseau regroupe des cliniques situées dans plusieurs régions du Québec. Ainsi, aucune hausse du nombre de demandes de perfusion dans le réseau public n'est attendue.

Données de transfert

Les résultats d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu (Tony 2019) effectué sur des patients atteints de PAR montrent que la réponse clinique et les profils d'innocuité et d'immunogénicité observés chez des patients ayant été traitées par Rituxan[MC] sont semblables à ceux des patientes ayant transféré de Rituxan[MC] à Riximyo[MC].

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Riximyo[MC] pour le traitement de la LLC, du LNH et de la PAR. Elle repose principalement sur des données de vente de produits pharmaceutiques du Canadian Drugstore & Hospital (CDH) d'IQVIA[MC], ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre annuel de fioles de Rituxan[MC] I.V. en établissement de santé utilisées pour le traitement de la LLC et du LNH (sur 3 ans)	100 mg : [redacted], [redacted] et [redacted] 500 mg : [redacted], [redacted] et [redacted]	500 mg : 21 634, 20 901 et 20 168[a,]
Nombre annuel de fioles de Rituxan[MC] I.V. remboursées en pharmacie communautaire pour le traitement de la PAR (sur 3 ans)	500 mg : [redacted], [redacted] et [redacted]	500 mg : 269, 394 et 432[a]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Riximyo[MC] (sur 3 ans) LLC et LNH PAR	 [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	 55 %, 88 % et 98 % 100 %, 100 % et 100 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Prix d'une fiole de Riximyo[MC]	100 mg : [redacted] $ 500 mg : [redacted] $	100 mg : [redacted] $ 500 mg : [redacted] $
Prix d'une fiole de Rituxan[MC] I.V.	100 mg : [redacted] $ 500 mg : [redacted] $	100 mg : 453,10 $ 500 mg : 2 265,50 $

PAR : Polyarthrite rhumatoïde; LLC : Leucémie lymphoïde chronique; LNH : Lymphome non hodgkinien; s. o. : Sans objet.

a Correspond à un nombre équivalent de fioles de 500 mg de rituximab. Ce nombre est estimé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période de 2014 à 2020.

Selon le fabricant, au cours des trois premières années suivant l'inscription de Riximyo[MC] pour le traitement de la LLC, du LNH et de la PAR, des économies de l'ordre de [redacted] $ sont attendues sur le budget de la RAMQ et des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs. Celle ayant le plus d'effet sur les résultats porte sur l'évolution du marché du rituximab. En s'appuyant sur les données de vente de produits pharmaceutiques du CDH d'IQVIA[MC] pour son utilisation en établissements de santé et sur les statistiques de facturation de la période du 1er mars 2014 au 29 février 2020 pour la RAMQ, l'INESSS estime que ces deux marchés seraient plutôt en décroissance. Cette modification diminue les économies estimées.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Riximyo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome non hodgkinien ainsi que sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de fioles	11 899	18 393	19 765	50 057
RAMQ[b]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de fioles	269	394	432	1 095
IMPACT NET				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
RAMQ[c]	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Total	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles[d]			[redacted] $
	Sur 3 ans, économies les plus élevées[e]			[redacted] $

a Les estimations tiennent compte du remboursement de Riximyo[MC] pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome non hodgkinien.

b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles tiennent compte du remboursement de Riximyo[MC] pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

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

d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus faibles pour Riximyo[MC] au sein des établissements de santé (45 %, 60 % et 80 %), ainsi qu'un nombre plus faible de fioles (242, 355 et 389) remboursées par la RAMQ.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus élevées pour Riximyo[MC] au sein des établissements de santé (80 %, 100 % et 100 %), ainsi qu'un nombre plus élevé de fioles (390, 666 et 882) remboursées par la RAMQ.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, si Rituxan[MC] I.V. devait être remplacé par Riximyo[MC], des économies d'environ [redacted] $ et [redacted] $ pourraient être générées sur le budget des établissements de santé et sur celui de la RAMQ, respectivement, au cours des trois premières années suivant son inscription.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS recommande au ministre d'inscrire Riximyo[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR), et sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) et de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), sous condition. Celle-ci figure au début de cet avis. Les éléments suivants ont été considérés pour formuler cette recommandation :

- L'avis de conformité émis par Santé Canada vient confirmer que Riximyo[MC] et Rituxan[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- La nouvelle formulation est jugée efficiente.
- Des économies totales d'environ [redacted] $ pourraient être générées sur le budget du système de santé au cours des trois premières années suivant son inscription.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- En novembre 2019 et en juin 2020, l'INESSS a transmis à la ministre des recommandations d'inscription concernant deux autres médicaments biosimilaires de Rituxan[MC] (Truxima[MC] et Ruxience[MC]) pour les mêmes indications. Les prix soumis pour ces médicaments biosimilaires sont

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

[redacted] à celui de Riximyo[MC] ([redacted]).

- La ministre ayant sursis à ces décisions d'inscription, leur utilisation n'a pas été considérée dans les analyses économiques du présent avis. Advenant des recommandations favorables ainsi que leur remboursement subséquent, la taille du marché du Riximyo[MC] serait potentiellement réduite de façon importante.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Truxima[MC] - Lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique et polyarthrite rhumatoïde. Québec, Qc INESSS;2019 : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2019/Truxima_2019_10.pdf
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).** Responsabilités des établissements en regard de la chimiothérapie contre le cancer, Circulaire 2000-028, 2000, 4 p.
- **Tony HP, Krüger K, Cohen SB, et coll.** Brief report: Safety and immunogenicity of rituximab biosimilar GP 2013 after switch from reference rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2019;71(1):88-94.

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

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

SOLIRIS[MC]

Traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : Soliris
Dénomination commune : Éculizumab
Fabricant : Alexion
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneur : 10 mg/ml (30 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Soliris[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique (TSNO), si les conditions suivantes sont respectées

Conditions :

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique chez les adultes porteurs d'anticorps anti-aquaporine-4 (AQP4)-IgG.

  À l'instauration du traitement, la personne doit :
  - avoir eu au moins 2 épisodes dans les 12 derniers mois;
    ou
  - avoir eu au moins 3 épisodes dans les 24 derniers mois, dont au moins un dans la dernière année.

  L'autorisation est donnée pour une dose maximale de 1200 mg toutes les 2 semaines.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

  Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'une réduction du nombre ou de la sévérité des épisodes (rechutes), quantifiée de façon explicite et objective.

  Le renouvellement ne sera pas autorisé suivant une rechute sévère ou au-delà de deux rechutes survenues sur une période de deux années.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'éculizumab est un anticorps monoclonal qui se lie spécifiquement à la protéine C5 et empêche la formation du complexe terminal du complément C5b-9 induit par l'aquaporine-4 (AQP4) et le C5a libre, un médiateur pro-inflammatoire. L'éculizumab est indiqué notamment pour « le traitement de la maladie du spectre de la neuromyélite optique (NMOSD) chez les patients adultes porteurs d'anticorps anti-aquaporine-4 (AQP4) ». Il s'agit de la première demande d'évaluation par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le TSNO est une maladie rare, qui affecte majoritairement les femmes, dont la prévalence mondiale serait de 0,52 à 4,4 personnes par 100 000 habitants (Marrie 2013). La proportion de patients porteurs d'anticorps anti-AQP4 est estimée à environ 70 % (Stratos 2020). Il s'agit d'une maladie auto-immunitaire inflammatoire qui affecte principalement le nerf optique et la moelle épinière. La démyélinisation serait induite par une attaque contre l'AQP4, une protéine présente à la surface des cellules ayant un rôle de support dans le cerveau, la moelle épinière et le nerf optique. Toutefois, chez certaines personnes, la démyélinisation pourrait être induite par une attaque contre une autre protéine, soit la glycoprotéine myéline oligodendrocyte. Les personnes atteintes du TSNO peuvent présenter des épisodes aigus et parfois sévères de perte de vision, des troubles sensoriels et sphinctériens, un syndrome de l'*area postrema*, de la faiblesse des membres, voire une paralysie (Wingerchuk 2015). Cette maladie est caractérisée généralement par une série de rechutes (épisodes aigus à plus de quatre semaines d'intervalle) suivie de périodes de rémission de durées variables avec récupération complète, partielle ou nulle. L'invalidité associée au TSNO est donc séquentielle et parfois irréversible. Le nombre et la sévérité de chaque épisode de rechute, y compris le premier, contribuent au mauvais pronostic de cette maladie. Finalement, la mortalité peut être attribuée au risque d'insuffisance respiratoire.

Le diagnostic du TSNO repose notamment sur les manifestations cliniques ainsi que sur les résultats de l'analyse sanguine et de l'imagerie par résonance magnétique. L'anti-AQP4 est un biomarqueur hautement spécifique du TSNO et permet d'exclure un diagnostic de sclérose en plaques, une maladie apparentée au TSNO. La présence à l'imagerie de longues lésions dans la moelle épinière s'étendant à au moins trois segments vertébraux est également un signe caractéristique du TSNO (Wingerchuk).

Il n'y a pas de traitement curatif du TSNO. Les traitements utilisés en pratique visent à traiter les épisodes aigus, à réduire les symptômes et à prévenir les rechutes (Sellner 2010, Kimborough 2012, Trebst 2014). Il importe de mentionner qu'outre l'éculizumab, il n'y a pas de traitement homologué au Canada pour le traitement de cette maladie. Tout d'abord, les épisodes aigus sont traités principalement par des doses élevées de corticostéroïdes par voie intraveineuse et, lorsque nécessaire, par la plasmaphérèse. Un traitement chronique visant à prévenir des rechutes est généralement commencé dès le diagnostic de la maladie. Il consiste notamment en des traitements permettant de réduire l'inflammation, tels des glucocorticoïdes et des immunosuppresseurs, malgré le faible niveau de preuve à cet égard (recommandations basées notamment sur des rapports de cas, des séries de cas rétrospectives et quelques études prospectives à devis ouvert). Plusieurs immunosuppresseurs couramment utilisés dans

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

le traitement du TSNO sont inscrits dans la section régulière des listes des médicaments, notamment l'azathioprine (Imuran[MC] et versions génériques) et le mycophénolate mofétil (Cellcept[MC] et versions génériques). Des anticorps monoclonaux, tels le rituximab (Rituxan[MC]) et le tocilizumab (Actemra[MC]), sont également recommandés, parfois même en première intention, mais ceux-ci ne sont pas inscrits pour cette condition; ils sont parfois remboursés par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Finalement, des traitements symptomatiques, tels des antispasmodiques, sont également utilisés lorsque nécessaire.

Besoin de santé

Il n'y a pas de traitement curatif pour cette maladie qui peut être hautement invalidante. De plus, il n'y a aucun traitement homologué au Canada pour le traitement des rechutes du TSNO, outre l'éculizumab. Toutefois, plusieurs traitements non spécifiques inscrits sur les listes, dont des immunosuppresseurs, sont utilisés en pratique afin de prévenir des rechutes. L'efficacité de ces traitements n'a pas été évaluée dans des études de grande envergure et le taux de rechute observé est variable. De plus, ces traitements sont associés à des effets indésirables non négligeables. Ainsi, en l'absence d'un traitement curatif, il y a un besoin de traitements additionnels plus efficaces que les options thérapeutiques disponibles, pour prévenir les rechutes. De surcroît, la maladie nécessite généralement un traitement à vie; il importe donc d'avoir un traitement au profil d'innocuité à long terme acceptable. Finalement, les patients atteints du TSNO ont généralement une certaine perte de fonctionnalité, d'autonomie et de qualité de vie. Ainsi, un traitement aux répercussions positives sur ces aspects est souhaitable.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude PREVENT (Pittock 2019) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. L'INESSS n'a pas apprécié les données non publiées de l'analyse intermédiaire de la phase de prolongation de l'étude PREVENT qui ont été soumises par le fabricant, notamment à cause de la nature préliminaire de celles-ci.

L'étude PREVENT est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'éculizumab pour la prévention des rechutes chez des personnes atteintes du TSNO qui sont porteuses d'anticorps anti-AQP4. Cette étude a été réalisée sur 143 adultes qui avaient eu au moins 2 rechutes dans les 12 mois précédant la période de sélection de l'étude ou 3 rechutes dans les 24 derniers mois, dont au moins une dans la dernière année. Les patients devaient également avoir un score initial sur l'échelle EDSS (*Kurtzke Expanded Disability Status Scale)* de sept points ou moins. Les patients admissibles ont été répartis selon un ratio 2:1 pour recevoir 900 mg d'éculizumab par perfusion intraveineuse une fois par semaine durant quatre semaines, puis 1 200 mg toutes les deux semaines jusqu'à la fin de l'étude ou un placebo. L'utilisation de traitements immunosuppresseurs était permise pendant l'étude. Il y a eu stratification pour le score initial EDSS et l'utilisation d'immunosuppresseurs.

Le paramètre d'évaluation principal est le délai de la première rechute, comme établi par le comité d'adjudication. L'analyse des résultats est réalisée lorsqu'un nombre prédéfini d'événements est atteint (*event-driven*), soit 24 rechutes. Le contrôle de l'erreur de type I pour la multiplicité des analyses est réalisé par un classement des paramètres secondaires. Les principaux résultats sur l'efficacité, selon l'analyse sur la population en intention de traitement modifiée (mITT), sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude PREVENT (Pittock 2019)

Paramètre	Éculizumab n = 96	Placebo n = 47	Rapport de risques ou différence (valeur p)
Première rechute[a] (%)	3	43	0,06[b] (p < 0,001)
Taux annualisé de rechute (moyenne)	0,02	0,35	0,04[b] (p < 0,001)
Variation du score EDSS[c] (points)	-0,18	0,12	-0,29[d] (n. s.)

EDSS : *Kurtzke Expanded Disability Status Scale*; n. s. : Non significatif.

a Première rechute, tel qu'établie par le comité d'adjudication.

b Rapport de risque.

c Variation moyenne du score à la fin de l'étude comparativement à la valeur initiale.

d Différence.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique, malgré les amendements du protocole.
- L'étude inclut un nombre suffisant de patients, surtout en considérant qu'il s'agit d'une maladie rare. De plus, la population mITT inclut tous les patients répartis de l'étude.
- À l'entrée dans l'étude, les sujets sont âgés de 44 ans en moyenne, la majorité est de sexe féminin (91 %) et la durée moyenne du diagnostic est de 7,7 années. Il y a environ 75 % des patients qui reçoivent un immunosuppresseur en début d'étude; toutefois, cette proportion est similaire entre les deux groupes, ce qui limite le risque de biais confondant.
- Les patients sont généralement bien répartis entre les groupes et il y a eu stratification pour des variables pertinentes. Toutefois, il y a notamment plus de patients dans le groupe placebo qui ont un antécédent d'utilisation du rituximab, comparativement au groupe éculizumab. Néanmoins, l'incertitude à propos des différences entre les groupes est atténuée par les résultats des diverses analyses de sous-groupes qui appuient globalement les conclusions de l'étude en faveur de l'éculizumab.
- Les scores initiaux sur les échelles évaluées suggèrent une invalidité légère et un degré d'ambulation plutôt indépendant (p. ex. EDSS 4,0). Les patients ont toutefois en moyenne 2 rechutes par année dans les 24 mois qui précèdent le début de l'étude, ce qui suggère une maladie récidivante assez importante, selon les experts consultés. Toutefois, la sévérité des rechutes antérieures n'est pas connue. La population de l'étude semble représentative de la population à traiter au Québec; toutefois, les résultats obtenus ne peuvent être extrapolés à une population n'ayant pas une maladie récidivante ou qui est naïve aux traitements préventifs.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat puisqu'il n'y a pas de traitement homologué au Canada pour le TSNO. Toutefois, en pratique, les patients sont traités par des immunosuppresseurs, dont plusieurs sont inscrits sur les listes. Ainsi, une comparaison entre l'éculizumab et les traitements usuels aurait été plus appropriée.
- Le paramètre principal de l'étude est jugé pertinent puisque la prévention des rechutes constitue un des objectifs thérapeutiques en pratique. La confirmation des cas de rechutes (identifiés par les médecins traitants) par un comité d'adjudication à l'insu permet de minimiser les variations subjectives.
- La hiérarchie des paramètres secondaires, qui évaluent notamment l'invalidité, l'autonomie et la qualité de vie des patients, est appropriée. Toutefois, la durée du suivi de six semaines après une rechute est trop courte, car la récupération suivant une rechute peut prendre plusieurs mois. De surcroît, la sévérité des rechutes a été évaluée de façon exploratoire, bien qu'il s'agisse d'un paramètre cliniquement pertinent.

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

- La durée de l'étude (durée médiane d'environ 90 et 43 semaines dans les groupes éculizumab et placebo, respectivement) est suffisante pour évaluer l'effet du traitement à court terme sur la prévention de rechute, mais insuffisante pour évaluer son efficacité et son innocuité à long terme, ce qui est déploré, car il s'agit d'un traitement dont les patients auront besoin de façon chronique.

Il y a une différence statistiquement significative en faveur de l'éculizumab comparativement au placebo en ce qui concerne le paramètre d'évaluation principal. La diminution du risque relatif de rechute de 94 % est considérée comme également cliniquement pertinente. La robustesse de l'analyse primaire est appuyée par les résultats de plusieurs analyses de sensibilité. De plus, le résultat est corroboré par la diminution du taux de rechute annualisé de 96 % observé en faveur de l'éculizumab. Ce dernier paramètre, bien que cliniquement pertinent, doit toutefois être interprété avec prudence vu le peu de rechutes survenues dans l'étude et le fait que les patients ayant eu une première rechute sont considérés comme ayant complété l'étude. Il n'y a pas de différence significative concernant le paramètre d'évaluation principal entre le sous-groupe de patients qui reçoit des immunosuppresseurs et celui qui n'en reçoit pas. De surcroît, aucun patient recevant l'éculizumab en monothérapie n'a rechuté pendant l'étude. Il importe de mentionner qu'à 48 semaines, 97,9 % des patients traités par éculizumab demeurent sans rechute comparativement à 63,2 % des patients recevant le placebo et, bien qu'exploratoire, cet effet semble se maintenir dans le temps. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes quant aux paramètres d'évaluation secondaires, notamment la variation du score EDSS à la fin de l'étude par rapport aux valeurs de base. Il est possible toutefois que la durée du suivi de six semaines post-rechute soit trop courte pour détecter des différences significatives concernant l'invalidité. Finalement, les échelles EDSS, mRs (*modified Rankin score*) et HAI (*Hauser Ambulation Index*) ne sont pas validées pour le TSNO et aucune différence minimale cliniquement significative ne peut leur être attribuée, ce qui limite l'interprétation des résultats obtenus.

En ce qui concerne l'innocuité, 92 % des patients traités par l'éculizumab ont rapporté au moins un effet indésirable, comparativement à 91 % des patients du groupe placebo. Les infections des voies respiratoires hautes, les céphalées et la nasopharyngite sont parmi les effets le plus fréquemment rapportés avec l'éculizumab. De plus, 26 % des patients traités par l'éculizumab rapportent un effet indésirable grave, comparativement à 29 % de ceux recevant le placebo. Il y a eu un décès pendant l'étude dans le groupe éculizumab et il est probablement lié au traitement (effusion pleurale infectée). Finalement, quatre patients du groupe placebo ont abandonné le traitement à cause d'un effet indésirable et aucun dans le groupe éculizumab.

Perspective du patient

Dans le cadre de l'évaluation présente, l'INESSS a reçu une lettre d'une patiente. Celle-ci est atteinte du TSNO depuis sept ans. Ses symptômes sont notamment de la fatigue, du stress, des séquelles au dos et une insensibilité des doigts. De surcroît, la maladie affecte négativement sa vie sexuelle. Elle reçoit, entre autres, des immunosuppresseurs et du rituximab. Elle désire essayer un nouveau traitement pour sa maladie à cause des difficultés liées au remboursement du rituximab.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Une consultation pancanadienne de médecins spécialistes a été menée conjointement par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) et l'INESSS auprès d'un panel d'experts canadiens.

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

L'information recueillie a permis d'en savoir plus, notamment sur la maladie, son pronostic et sa prise en charge. Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens qui ont participé à la consultation pancanadienne et les cliniciens québécois que l'INESSS a consultés sont :

- Le TSNO est une maladie rare, parfois sous-diagnostiquée et qui s'apparente à la sclérose en plaques.
- La maladie a une évolution clinique hétérogène et la fréquence ainsi que la sévérité des rechutes sont variables. Ainsi, elle n'est pas invalidante et mortelle dans tous les cas.
- Il y a généralement une accumulation progressive de l'invalidité, bien que chez certains patients, il y ait des séquelles permanentes qui s'installent dès le premier épisode.
- Il n'y a pas de traitement curatif et les traitements disponibles visent soit la prévention des rechutes, le traitement des épisodes aigus ou l'atténuation des symptômes résiduels.
- Il importe de diminuer la fréquence des rechutes ainsi que leur sévérité afin de prévenir l'invalidité, de préserver l'autonomie et d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches aidants. Ainsi, un traitement préventif est instauré après le premier épisode aigu.
- Au Canada, les traitements préventifs préconisés varient entre les provinces et les territoires, notamment à cause des différences de remboursement des traitements. Il n'y a pas de ligne directrice ou de consensus canadien. La prise en charge est individualisée selon la fréquence et la sévérité des rechutes, le degré de récupération après une rechute et le délai entre les rechutes.
- Au Québec, les traitements préventifs les plus fréquemment utilisés sont des immunosuppresseurs, notamment l'azathioprine et le mycophénolate mofétil. En pratique, ces traitements permettent généralement de réduire la fréquence des rechutes et leur sévérité. Le rituximab n'est généralement pas utilisé au Québec, à cause des difficultés liées au remboursement par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Les experts sont d'avis que le rituximab serait le traitement le plus prometteur pour la prévention des rechutes et il est souvent donné en première intention ailleurs au Canada, lorsque disponible. Le tocilizumab est considéré en première ou deuxième intention dans certaines provinces.
- Il y a toutefois certains patients qui ont des rechutes sévères malgré les traitements actuellement disponibles. De surcroît, le taux de rechutes avec ces agents est variable et le risque d'effets indésirables est considéré comme non négligeable.
- Les cliniciens sont d'avis que le plus grand besoin serait chez des patients traités qui ont une maladie très active et des rechutes fréquentes. Il en va de même pour les patients qui ne peuvent tolérer les traitements de première intention, ceux qui ont un épisode initial très sévère ainsi que pour ceux qui n'ont pas récupéré d'une rechute antérieure et chez qui la récupération d'un épisode futur est peu probable.
- Certains experts sont d'avis que l'éculizumab devrait être considéré comme le traitement de première intention à cause du bénéfice attendu comparativement aux traitements usuels, malgré l'absence de données comparatives. De plus, certains considèrent qu'il n'est pas justifié de demander un essai préalable avec des traitements immunosuppresseurs pour autoriser le remboursement de l'éculizumab, vu l'insuffisance de preuve clinique avec ces agents. Cependant, selon d'autres experts, l'éculizumab devrait être considéré principalement dans le cas d'une maladie récidivante ou d'une présentation initiale sévère de la maladie. Ces derniers experts soutiennent que les traitements usuels ont une efficacité clinique qui est soutenue par des années d'utilisation en pratique réelle.
- Une réponse cliniquement significative à l'éculizumab pourrait être considérée comme une réduction du nombre de rechutes, un délai prolongé entre les rechutes ou une diminution de la

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

sévérité des rechutes. Bien qu'une absence de rechute serait souhaitable, il ne s'agit pas d'un objectif réaliste vu l'hétérogénéité des patients quant à la fréquence moyenne des rechutes.

- L'évaluation des rechutes s'effectue notamment en fonction des symptômes rapportés par le patient, l'examen clinique et l'historique du patient. Les cliniciens n'utilisent pas d'échelle précise pour évaluer la sévérité d'une rechute. Il est raisonnable d'évaluer la réponse initiale à l'éculizumab environ 3 mois après la première injection, puisque l'inhibition du complément est rapide, puis tous les 6 à 12 mois.
- Une rechute rapide (environ un à deux mois après le début du traitement) est un signe d'échec thérapeutique à l'éculizumab. Une rechute sévère (p. ex. nécessité d'intubation) ou au moins deux rechutes sur une période de deux années sont également des indices d'échec thérapeutique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'éculizumab est démontrée pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique chez les adultes porteurs d'anticorps anti-aquaporine-4.

Motifs de la position majoritaire

- Les données proviennent d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et de bonne qualité, malgré certaines limites.
- L'éculizumab diminue de façon significative, tant statistiquement que cliniquement, le risque de rechute comparativement au placebo chez des personnes ayant une maladie récidivante.
- Le profil d'innocuité sur une courte durée de traitement est jugé acceptable.
- L'étude n'a pas permis d'évaluer adéquatement l'effet du traitement sur la fonctionnalité et la qualité de vie des patients, notamment à cause du suivi trop court après une rechute.
- Il n'y a pas de traitement homologué au Canada pour prévenir les rechutes de la maladie. Toutefois, en pratique, des immunosuppresseurs tels que l'azathioprine et le mycophénolate mofétil, et parfois le rituximab, sont donnés en première ou en deuxième intention. L'éculizumab représente un choix supplémentaire pour les patients ayant une maladie récidivante et pourrait combler en partie un grand besoin de santé.

Motifs de la position minoritaire

- Des lacunes méthodologiques, notamment quant à la répartition aléatoire, limitent l'interprétation des résultats ou la transposition de ceux-ci à la population qui serait traitée au Québec.
- Les traitements usuels permettent généralement de diminuer la fréquence et la sévérité des rechutes, bien que leur efficacité ne soit pas démontrée par des études de grande envergure. Ainsi, l'absence de comparaison entre l'éculizumab et ces traitements est déplorée.
- De surcroît, l'effet du traitement sur une population n'ayant pas une maladie récidivante est inconnu. Par conséquent, les données ne permettent pas de préconiser l'utilisation de l'éculizumab comme traitement de première intention.
- Bien qu'il s'agisse d'une maladie potentiellement très invalidante, l'évolution clinique est variable et il y a plusieurs patients qui ont une forme peu sévère. Ainsi, le besoin de santé n'est pas d'une ampleur élevée pour toutes les personnes atteintes.

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

- Une incertitude demeure quant à l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'éculizumab dans le traitement du TSNO.
- Le régime posologique, qui nécessite des perfusions intraveineuses fréquentes, pourrait s'avérer contraignant pour les patients.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole contenant 300 mg d'éculizumab est de 6 742 $. En considérant une phase de charge (900 mg chaque semaine pendant quatre semaines, suivies de 1 200 mg la cinquième semaine) puis une phase d'entretien (1 200 mg toutes les deux semaines), son coût annuel de traitement est de 728 136 $ la première année et de 701 168 $ les suivantes.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'éculizumab en ajout aux meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls pour le traitement des personnes atteintes d'un TSNO positif aux anticorps anti-AQP4. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie en la décomposant en 12 états de santé : l'état « sans rechute », 10 états selon le nombre de rechutes observées dans le modèle, avec ou sans invalidité de long terme, et enfin, le décès;
- est réalisée selon un horizon temporel de 65 ans, ce qui représente un horizon à vie pour tous les patients;
- s'appuie notamment sur les données cliniques de l'étude PREVENT;
- 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), administré chez les participants de l'étude PREVENT;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs des traitements et de leur administration, de la prise en charge de la maladie (avec ou sans invalidité de long terme) et des rechutes, ainsi que de la gestion des effets indésirables de l'éculizumab. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité des patients et de leurs proches aidants.

Son RCUI 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] 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 RCUI ont été relevés et, parmi les modifications apportées, notons les suivantes :

- Efficacité à long terme : À partir des données de l'étude PREVENT, le fabricant extrapole sur un horizon temporel à vie le délai de rechute des patients, qu'ils reçoivent ou non le traitement. L'extrapolation choisie considère une réduction constante du risque de rechute de 96 % pour les patients recevant l'éculizumab. L'INESSS a plutôt considéré le rapport des risques instantanés de l'étude PREVENT (RRI = 0,06), correspondant à une réduction du risque de rechute de 94 % sur la durée de l'étude (environ 1 400 jours). Au-delà de cette période, une réduction du risque de 80 %, correspondant à la borne supérieure de l'IC95 % du RRI, a plutôt été utilisée pour traduire l'incertitude entourant le maintien à long terme de l'effet de l'éculizumab. L'INESSS a également

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

procédé à une analyse pessimiste dans laquelle une atténuation de l'effet additionnelle de 25 % est considérée tous les 10 ans.

- Mortalité en présence d'invalidité de long terme : Le fabricant ne considère pas, dans son analyse de base, de mortalité additionnelle lorsqu'un patient est atteint d'invalidité de long terme. Les études de Pokorski (1997) et Harding (2018), réalisées sur des personnes atteintes de sclérose en plaques, montrent toutefois que le ratio standardisé de mortalité augmente à mesure que les patients voient leur capacité motrice se réduire (à partir du score sur l'échelle EDSS). Bien que ces études ne soient pas réalisées dans le TSNO, leurs observations ont été jugées transposables compte tenu des similarités de la maladie avec la sclérose en plaques et de la difficulté de conduire ce type d'étude en neuromyélite. Selon les experts, retenir une mortalité 2 à 3 fois supérieure à celle de la population générale chez les patients atteints d'invalidité de long terme serait adéquat. Cette mortalité correspond au ratio de mortalité standardisé du score 6 de l'étude de Pokorski.
- Valeurs de désutilité (séquelles) : Le fabricant considère que tous les patients qui rechutent subissent des séquelles permanentes, qu'ils accumulent à chaque rechute tout au long de leur vie. Toutefois, selon les experts consultés, seule la moitié des patients ne récupèreraient pas complètement. Afin de considérer ce point, l'INESSS a réduit de 50 % la désutilité permanente qu'un patient accumule à chaque rechute.
- Valeurs d'utilité (aidants naturels) : Le fabricant n'a pas retenu, dans son analyse de base, l'impact des rechutes et de la survenue d'invalidité permanente sur la qualité de vie des aidants naturels. En analyse de scénario, il l'a toutefois considéré en se basant notamment sur des données publiées sur la sclérose en plaques. Compte tenu de la difficulté de collecter des données similaires pour le TSNO, les experts ont jugé raisonnable que ces données soient transposées dans le contexte de cette maladie. Puisque le fardeau de la maladie demeure important, tant pour les patients que pour leurs proches aidants, l'INESSS a considéré l'impact d'une réduction des rechutes sur les valeurs d'utilité des aidants naturels dans son analyse.
- Coûts (méthode de conversion) : Le fabricant utilise le ratio des dépenses de santé par habitant de la Banque mondiale pour convertir les coûts provenant d'études étrangères en devises canadiennes. Toutefois, sur le plan méthodologique, la méthode de conversion par parité de pouvoir d'achat est celle qui est habituellement recommandée et à laquelle s'ajoute par la suite l'indexation annuelle. L'INESSS a préféré utiliser cette approche pour convertir les coûts.
- Arrêt du traitement : Dans le modèle, le traitement est cessé dès la survenue d'une rechute. Selon les experts consultés, il est peu probable que le traitement soit arrêté tout de suite. Un arrêt progressif serait plus probable, particulièrement puisqu'il s'agit d'un anticorps monoclonal. L'INESSS considère donc une période de sevrage sur quatre administrations dans son analyse.

Une limite à l'analyse a de plus été relevée. Le modèle considère qu'un patient arrêterait l'éculizumab dès la survenue d'une rechute ou, comme dans l'analyse de l'INESSS, à un moment précis après cette première rechute. Or, l'indication de paiement octroyée à l'éculizumab permet à un patient de continuer à le recevoir après une rechute, lorsque certaines conditions sont remplies. Étant donné que le modèle ne permet pas d'explorer les effets de la poursuite du traitement après une rechute en tenant compte du nombre et de leur sévérité, une incertitude demeure sur le résultat de l'analyse. Il est toutefois attendu que cela aurait pour effet d'augmenter le RCUI.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'éculizumab au placebo pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique chez les adultes porteurs d'anticorps anti-aquaporine-4

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Temps jusqu'à la rechute				
a. RRI de l'étude pivot	7,06	5,39	8 583 853	1 593 809
b. RRI de l'étude pivot et atténuation	6,62	4,97	8 121 982	1 634 891
2. Mortalité – invalidité de long terme	13,76	11,12	15 198 865	1 366 426
3. Valeurs de désutilité (séquelles)	11,83	9,75	14 912 749	1 529 331
4. Valeurs d'utilité (aidants naturels)	11,74	11,01	14 858 340	1 349 788
5. Coûts (méthode de conversion)	11,74	10,86	14 582 617	1 342 819
6. Arrêt du traitement	11,86	10,85	14 919 521	1 375 574
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2+3+4+5+6	7,92	5,41	8 830 330	1 633 456
BORNE INFÉRIEURE				
2+3+4+5+6	13,76	10,54	15 129 758	1 435 562
BORNE SUPÉRIEURE				
1b+2+3+4+5+6	7,36	4,90	8 202 874	1 673 675
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le RCUI soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

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

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

b La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le RCUI, selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux, est de 1 638 101 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable est d'au moins 1 633 456 $/QALY gagné, notamment en raison de la limite soulevée sur la poursuite de l'éculizumab après une rechute. Notons qu'en considérant ce scénario de base, pour les patients ayant reçu l'éculizumab en ajout aux meilleurs soins de soutien, le coût de traitement à vie non actualisé par patient serait d'environ 10,2 M$, et ce, pour 10,6 années de vie gagnées. Par ailleurs, selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, le RCUI pourrait varier de 1,4 à 1,7 M$/QALY gagné.

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

Le TNSO est caractérisé généralement par une série de rechutes suivies de périodes de rémission de durées variables avec récupération complète, partielle ou nulle. L'invalidité associée au TSNO est cumulative et parfois irréversible. L'évolution de la maladie peut avoir des répercussions sur l'autonomie du patient dans les activités de la vie quotidienne. Les limitations découlant du TNSO peuvent ainsi affecter la qualité de vie du patient et sa productivité, de même qu'avoir un impact sur ses proches. L'éculizumab diminue le risque de rechute; toutefois, on ne sait pas s'il pourrait réduire les hospitalisations et la perte d'autonomie puisque des données à plus long terme sont requises à ce sujet. L'éculizumab

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

s'administre par perfusion intraveineuse une fois toutes les deux semaines en période de maintien, ce qui pourrait s'avérer contraignant pour les patients ainsi que pour les proches aidants.

L'éculizumab dans le traitement du TSNO a été étudié chez les adultes porteurs d'anticorps anti-AQP4. Son dosage sérologique doit être effectué afin de dépister les patients qui en sont porteurs. Ce test figure au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale. Le délai d'obtention des résultats est de 28 jours et le laboratoire d'hématologie-immunologie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) est désigné pour effectuer l'analyse.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'éculizumab pour le traitement du TSNO chez les adultes porteurs d'anticorps anti-AQP4. 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 du TSNO (sur 100 000 personnes)	1,96	3,5
Proportion de personnes porteuses d'anticorps anti-AQP4	[redacted] %	73 %
Taux de diagnostic (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	100 %
Administration en établissement de santé	[redacted] % la première année, [redacted] % par la suite	0 %
Proportion de personnes assurées par le régime public d'assurance médicament	[redacted] %	36,7 %
Nombre de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	81, 82 et 83
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'éculizumab (sur 3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	30 %, 40 % et 45 %[a]
Intégration des patients dans l'analyse	Mi-année	Mi-année
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Taux d'abandon annuel	[redacted] %	9,3 %
Coût annuel moyen de l'éculizumab par patient[b] Première année Années suivantes	 [redacted] $ [redacted] $	 728 136 $ 701 168 $

AQP4 : Aquaporine 4; TSNO : Trouble du spectre de la neuromyélite optique.

a Selon l'INESSS, au terme de la troisième année, près de la moitié des patients admissibles ne recevraient pas l'éculizumab en ajout à leurs meilleurs soins de soutien puisqu'ils n'auraient pas eu de rechute dans l'année précédente ou que leur maladie serait à un stade trop avancé.

b Excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients engendrerait un impact net sur 3 ans de [redacted] $ sur le budget de la RAMQ et de [redacted] $ sur celui des établissements de santé.

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

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

- Prévalence du TSNO : Selon les experts consultés, le taux de prévalence de 1,96 cas par 100 000 personnes, retenu par le fabricant et issu de l'étude de Cossburn (2012), serait sous-estimé, notamment en raison du changement des critères diagnostics implantés en 2015. Sur la base des différentes sources disponibles (Marrie 2013, Mori 2018), ceux-ci considèrent qu'un taux de prévalence de 3 à 4 cas pour 100 000 serait plus approprié. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Taux de diagnostic : Le fabricant estime que le taux de prévalence appliqué serait théorique, et qu'un taux de diagnostic devrait être appliqué sur cette valeur afin d'identifier la population connue au Québec comme étant atteinte de TSNO. Selon les experts consultés, le taux de prévalence porterait déjà sur la population ayant reçu le diagnostic; un taux de 100 % a donc été considéré. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Administration en établissement de santé : Le fabricant considère que, durant l'année où le traitement serait instauré, [redacted] % des patients recevraient l'éculizumab en établissement de santé; les années suivantes, [redacted] % le recevraient en milieu communautaire (à domicile ou à un centre de perfusion couvert par le programme du fabricant). Selon les experts consultés, en dehors de situations exceptionnelles, l'administration du traitement se fera hors établissement, comme c'est le cas pour la plupart des traitements à base d'anticorps monoclonaux. Cette modification diminue les coûts estimés.
- Proportion de personnes assurées par le régime public d'assurance médicament : Selon le fabricant, [redacted] % des patients seraient assurés à la RAMQ. En posant l'hypothèse voulant qu'en général, la proportion de personnes atteintes de TSNO en emploi serait similaire à la population générale, cette proportion serait plutôt d'environ 37 %, selon les données issues des statistiques de la RAMQ, pour une population d'âge et de sexe comparable à celle de l'étude PREVENT. Cette modification diminue les coûts estimés.

Impacts budgétaires de l'inscription de Soliris^MC sur la *Liste des médicaments* pour le traitement des patients atteints du trouble du spectre de la neuromyélite optique positifs aux anticorps anti-aquaporine-4 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	9 162 471$	19 397 712 $	22 514 385 $	51 074 568 $
Nombre de personnes	24	33	37	37[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	9 216 832 $	19 512 985 $	22 648 203 $	51 378 020 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			28 771 691 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			64 589 511 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle 9,3 % des patients abandonnent leur traitement annuellement, au-delà de la première année, et que les autres le poursuivent 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 du taux de prévalence du fabricant (1,96 cas sur 100 000 personnes).
e Les estimations sont réalisées en tenant compte du taux de prévalence le plus élevé issu de l'étude de Marrie (2013), soit 4,4 cas sur 100 000 personnes.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 51 383 020 $ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de l'éculizumab.

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

Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 37 patients recevraient le traitement au cours de ces années.

Étant donné l'incertitude qui entoure le taux de prévalence du TSNO et, dans une moindre mesure, des parts de marché de l'éculizumab, l'INESSS a également effectué, en appui à son estimation de base, une analyse probabiliste qui tient compte de la variabilité entourant ces deux paramètres. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses retenues pour l'analyse probabiliste (INESSS)

Hypothèse	Valeur centrale	Valeur minimale	Valeur maximale
Taux de prévalence (sur 100 000 personnes)	3,5	1,96	4,4
Parts de marché de l'éculizumab (sur 3 ans)	30 %, 40 % et 45 %	- 15 %	+ 15 %

Les résultats de l'analyse probabiliste de l'impact budgétaire net montrent qu'il existe une probabilité de 95 % que les coûts liés à l'inscription de l'éculizumab oscillent entre 31,8 et 71,2 M$ sur trois ans.

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

L'inscription de l'éculizumab, dont le coût de traitement est très élevé, représente pour le système de santé québécois un coût d'opportunité annuel moyen estimé à 17,1 M$ pour le traitement de 31 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

Coût d'opportunité lié à l'inscription de l'éculizumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 17 126 007 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Pour le traitement des patients atteints du trouble du spectre de la neuromyélite optique, positifs aux anticorps anti-aquaporine-4	552 452 $ en coût additionnel moyen par patient	31 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 $/heure	206 337 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 $/place	229 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	228 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 $/jour	71 062 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis d'inscrire Soliris[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du trouble du spectre de la neuromyélite optique, si certaines conditions sont respectées.

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

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

Motifs de la position majoritaire

- L'éculizumab diminue de façon significative, tant statistiquement que cliniquement, le risque de rechute comparativement au placebo chez des personnes ayant une maladie récidivante.
- Le profil d'innocuité sur une courte durée de traitement est jugé acceptable.
- L'éculizumab représente un choix supplémentaire pour les patients ayant une maladie récidivante et pourrait combler en partie un grand besoin de santé.
- Comparativement aux meilleurs soins de soutien, le ratio coût-utilité incrémental de l'éculizumab administré en ajout à ces derniers est jugé très élevé, ce qui en fait une option non efficiente.
- L'éculizumab est un médicament très coûteux. Son usage engendrerait des coûts de l'ordre de 51 M$ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 37 patients.

Motifs de la position minoritaire

- L'absence de comparaison entre l'éculizumab et les traitements utilisés en pratique est déplorée.
- Le besoin de santé n'est pas d'une ampleur élevée pour toutes les personnes atteintes.
- Une incertitude demeure quant à l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'éculizumab dans le traitement du TSNO.
- L'éculizumab est un médicament très coûteux, soit un peu plus de 700 000 $ par patient par année et, comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls, son ratio coût-utilité incrémental est hautement défavorable.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Chaque réduction de 1 % du prix de l'éculizumab diminue le RCUI de 10 024 $/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur trois ans de 510 746 $.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cossburn M, Tackley G, Baker K, et coll.** The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. Eur J Neurol 2012;19(4):655-9.
- **Harding K, Anderson V, Williams O, et coll.** A contemporary study of mortality in the multiple sclerosis population of south east Wales. Mult Scler Relat Disord 2018;25:186-91.
- **Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et coll.** Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations. Mult Scler Relat Disord 2012;1(4):180–7.
- **Marrie RA et Gryba C.** The incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review. Int J MS Care 2013;15(3):113-8.

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

- **Mori M, Kuwabara S et Paul F.** Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018;89(6):555-6.
- **Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et coll**. Eculizumab in aquaporin-4–positive neuromyelitis optica spectrum Disorder. New Engl J Med 2019;381(7):614–25.
- **Pokorski RJ.** Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. J Insur Med 1997;29(2):101-6.
- **Sellner J, Boggild M, Clanet M, et coll.** EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. Eur J Neurol 2010;17(8):1019–32.
- **Stratos K, Lee L, Dai D, et coll.** Evaluation of ethnicity as a predictor of diagnostic phenotype and prognosis in neuromyelitis optica spectrum disorder in Toronto, Canada. Mult Scler Relat Disord 2020;40:101950.
- **Trebst C, Jarius S, Berthele A, et coll**. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica : Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). J Neurol 2014;261:1–16.
- **Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et coll.** International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015;85(2):177–89.

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

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

STRENSIQ[MC]

Hypophosphatasie

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : Strensiq
Dénomination commune : Asfotase alfa
Fabricant : Alexion
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneurs : 40 mg/ml (0,45 ml, 0,7 ml et 1 ml) et 100 mg/ml (0,8 ml)

Refus d'inscription (hypophosphatasie forme juvénile)
Inscription – Avec conditions (hypophosphatasie forme périnatale ou infantile)

RECOMMANDATION – HYPOPHOSPHATASIE FORME JUVÉNILE

L'institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Strensiq[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints d'hypophosphatasie (HPP) de forme juvénile, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

RECOMMANDATION – HYPOPHOSPHATASIE FORME PÉRINATALE OU INFANTILE

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Strensiq[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des enfants atteints d'HPP de forme périnatale ou infantile, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

♦ pour le traitement des enfants atteints d'hypophosphatasie de forme périnatale ou infantile.

Lors de la demande initiale, la personne doit :

- avoir un diagnostic confirmé par une analyse mutationnelle du gène ALPL;
  et
- avoir une atteinte osseuse grave associée à une altération importante de la fonction respiratoire en raison d'une déformation de la cage thoracique;
  et
- être âgée de 3 ans ou moins.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 6 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'amélioration de la fonction respiratoire.

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

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

Les autorisations sont données pour une dose maximale de 6 mg/kg/semaine.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'asfotase alfa est une glycoprotéine recombinante humaine qui correspond à une copie modifiée de la phosphatase alcaline humaine non tissu-spécifique, une enzyme qui joue un rôle essentiel notamment dans la formation et le maintien des os en bonne santé. L'asfotase alfa est indiqué pour le « traitement enzymatique substitutif chez des patients ayant reçu un diagnostic confirmé d'hypophosphatasie survenue pendant l'enfance ». Il s'agit de la troisième évaluation de Strensiq[MC] par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Juin 2016	Avis de refus – Valeur thérapeutique (hypophosphatasie périnatale, infantile ou juvénile)
Décembre 2016	Avis de refus (hypophosphatasie périnatale ou infantile) Avis de refus – Valeur thérapeutique (hypophosphatasie juvénile)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'HPP est une maladie métabolique héréditaire à transmission autosomique, dominante ou récessive, rare dans ses formes les plus graves. Elle est caractérisée par une ostéopathie entraînant une déminéralisation osseuse due à un déficit de l'activité de la phosphatase alcaline non tissu-spécifique. La prévalence de cette maladie au Canada serait de l'ordre de 1/100 000 pour les formes les plus graves (Fraser 1957). Toutefois, elle est plus élevée au Japon et chez les mennonites vivant au Canada. À la connaissance de l'INESSS, environ cinq personnes seraient formellement connues comme étant atteintes d'HPP au Québec.

En raison de la multiplicité des mutations génétiques en cause, la maladie présente une variabilité clinique très importante allant de la forme létale à la naissance sans minéralisation osseuse, à une forme caractérisée par la chute prématurée des dents sans atteinte osseuse. On en distingue six formes en fonction de l'âge à l'apparition des symptômes menant au diagnostic. Généralement, plus les manifestations de la maladie surviennent tôt, plus la morbidité et le taux de mortalité sont importants. Les différentes formes d'HPP sont les suivantes :

- La forme prénatale bénigne se manifeste par des symptômes osseux dans la période prénatale, mais son évolution est particulièrement favorable.
- La forme périnatale se caractérise par une quasi-absence d'os. La survie est rare.
- La forme infantile apparaît avant l'âge de 6 mois. Elle provoque notamment du rachitisme, une hypotonie et un retard de croissance, souvent accompagnés d'hypercalcémie, de néphrocalcinose, d'épilepsie et de craniosynostose. Selon Whyte (2013), le risque de mortalité est élevé en présence de complications respiratoires. En effet, environ 50 % des patients meurent d'une insuffisance

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

respiratoire et d'une infection provoquée par l'altération de la fonction respiratoire à la suite d'une déformation de la cage thoracique, qui peut comprimer les poumons.

- La forme juvénile survient dans la petite enfance ou l'adolescence. Elle est caractérisée notamment par de l'ostéomalacie, des malformations squelettiques, une petite taille et des troubles de la démarche.
- Les deux formes adultes se caractérisent comme suit : l'une se manifeste notamment par des fractures de stress, des douleurs aux cuisses, une chondrocalcinose ou une ostéo-arthropathie et l'autre, par la chute prématurée des dents définitives, sans autre atteinte osseuse (forme odontologique).

Besoin de santé

La mortalité et la morbidité peuvent être importantes chez les enfants qui souffrent d'HPP, particulièrement des formes périnatale ou infantile. Le traitement de toutes les formes de la maladie se résume au soulagement des symptômes, à des mesures de soutien ou à des soins palliatifs et à certaines interventions chirurgicales. Pour les formes les plus graves, un médicament pouvant prévenir ou retarder la progression des complications de l'HPP en ciblant sa cause sous-jacente, sans toutefois causer d'effets indésirables significatifs, comblerait un besoin de santé majeur.

Analyse des données

Évaluations antérieures

L'INESSS avait reconnu la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa pour le traitement de l'HPP de forme périnatale ou infantile en s'appuyant sur la réévaluation des publications de Whyte (2012 et janvier 2016). Il s'est montré particulièrement sensible aux bienfaits observés chez de jeunes enfants atteints des formes périnatale ou infantile de la maladie, qui présentent une insuffisance respiratoire à la suite d'une déformation de la cage thoracique et dont le pronostic vital est sombre.

Lors de l'évaluation de décembre 2016, basée principalement sur les publications de Whyte (2012, janvier 2016 et juin 2016), l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa pour le traitement de l'HPP de forme juvénile, particulièrement pour les motifs suivants :

- Les publications analysées étaient de faible niveau de preuve et l'évaluation de l'efficacité a principalement reposé sur des paramètres radiologiques, alors que des paramètres cliniques devraient être privilégiés chez cette population.
- Des incertitudes subsistaient, entre autres, quant au besoin ou non d'administrer l'asfotase alfa durant toute la vie.
- Des préoccupations étaient présentes quant à l'innocuité de l'asfotase alfa.

Par conséquent, la réévaluation actuelle porte seulement sur la forme juvénile.

Évaluation actuelle (forme juvénile)

Dans les présents travaux, l'INESSS a réexaminé l'étude de Whyte (juin 2016), complétée par des données de prolongation sous forme de présentation orale (Whyte 2017). Une nouvelle étude, celle de Kishnani (2019) a été considérée pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa pour le traitement de l'HPP de forme juvénile.

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

La publication de Whyte rapporte des résultats d'un essai de phase II de comparaison de dose, à devis ouvert d'une durée de 6 mois et de sa prolongation d'une durée de 60 mois. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'asfotase alfa comme traitement de l'HPP. Pour certaines comparaisons, il inclut un groupe contrôle de témoins historiques provenant d'une base de données sur l'évolution naturelle de la maladie. La population traitée était constituée de 13 enfants, âgés de 6 à 12 ans, atteints des formes infantile ou juvénile de la maladie. Ces patients devaient notamment avoir une radiographie caractéristique de l'HPP, du rachitisme, une concentration plasmatique de phosphatase alcaline (ALP) inférieure aux limites ajustées selon l'âge et une concentration plasmatique de pyridoxal-5'-phosphate (PLP) d'au moins deux fois la limite supérieure de la normale. Le niveau sanguin de 25-hydroxyvitamine D devait être supérieur ou égal à 20 ng/ml. La croissance ne devait pas être terminée au moment de l'inclusion et les patients ayant pris antérieurement des bisphosphonates étaient exclus.

Après une répartition aléatoire, les enfants ont reçu l'asfotase alfa par injection sous-cutanée à la dose de 6 mg/kg/semaine ou de 9 mg/kg/semaine pendant six mois. Parmi ceux-ci, 12 ont participé à la phase de prolongation pendant laquelle la dose administrée a été de 6 mg/kg/semaine jusqu'à 60 mois. Le groupe des témoins était constitué de 16 enfants atteints d'HPP ayant reçu des soins de soutien et dont l'âge et les caractéristiques cliniques devaient ressembler à ceux des enfants traités. Cette cohorte de témoins provient de trois décennies différentes.

Les co-paramètres d'évaluation principaux sont la variation du *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C) et du *Rickets Severity Score* (RSS) à 6 mois, par rapport à l'état initial. Le RGI-C est une échelle comprenant 7 états et permettant d'évaluer l'amélioration ou la dégradation des signes radiographiques du rachitisme par rapport à une valeur initiale. Une augmentation du score correspond à une amélioration de l'état. Le RSS est une échelle de 0 à 10 où le score total est la somme des scores pour le poignet et le genou; le score augmente avec la gravité du rachitisme. Les principaux résultats, obtenus sur la population de l'ensemble d'analyse intégral, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité (Whyte juin 2016)

Paramètre d'efficacité	Asfotase alfa (n = 13)	Groupe témoin historique (n = 16)	Valeur p
Co-paramètres d'évaluation principaux (à 6 mois)			
Variation au RGI-C[a] (écart-type)	2,2 points (1,7 à 2,7)	0 point	p = 0,0007
Variation au RSS[b] (écart-type)	-1,50 point (-3,5 à -0,5)	0 point (-1,0 à 1,5)	p = 0,0008
Paramètres d'évaluation de la prolongation (à 60 mois)			
Variation au RGI-C[a]	**(n = 12)** 2,2 points	nd	nd
Variation au RSS[b] (écart-type)	**(n = 10)** -2,75 points (-5,0 à -0,5)	nd	nd
Variation du pourcentage de la distance de marche au TM6M[c] à 60 mois Valeur p p/r à la valeur de base	**(n = 11)** 22 % p = 0,0002	s. o.	s. o.

nd : Non disponible; p/r : Par rapport; s. o. : Sans objet.

a Variation médiane du score RGI-C par rapport aux valeurs de base. Ce score radiologique appelé *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C) est une échelle comprenant 7 états (dont le score varie de -3 à 3). Elle permet d'évaluer l'amélioration ou la dégradation des signes radiographiques du rachitisme; le score diminue avec la détérioration de l'ostéomalacie. Aucun seuil de pertinence clinique n'est établi pour ce score.

b Variation médiane du score RSS par rapport aux valeurs de base. Ce score appelé Rickets Severity Score est une échelle de 0 à 10 où le score total est la somme des scores pour le poignet et le genou; le score augmente avec la gravité du rachitisme. Aucun seuil de pertinence clinique n'est établi pour ce score.

c Variation du pourcentage de la distance médiane prédite au test de marche à 6 minutes (TM6M) par rapport aux valeurs de base. Ce test mesure la distance qu'une personne est capable de parcourir pendant six minutes sur une surface dure et plane. Plus le score est faible, plus l'atteinte du patient est sévère.

L'interprétation des résultats découlant de cette étude demeure inchangée par rapport à l'évaluation précédente. Les principaux éléments clés relevés sont les suivants :

- Cette étude présente un devis de très faible qualité, même en considérant la rareté de la maladie. Il s'agit d'une étude d'évaluation de doses à laquelle ont été greffés des paramètres cliniques et biochimiques. 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.
- Seulement 8 des 13 enfants présentent une forme juvénile, ce qui correspond à environ 60 % des enfants à l'étude. Il aurait été préférable qu'un plus grand pourcentage d'enfants atteints de cette forme soient inclus dans l'étude.
- Une comparaison non appariée des résultats du groupe traité avec ceux d'une cohorte historique ne permet pas d'évaluer sans biais l'ampleur de l'effet du traitement. De surcroît, les données des patients de la cohorte proviennent de trois décennies différentes, ce qui peut amener un biais de sélection. Les symptômes de la maladie étant très variables, il aurait été plus approprié de cibler des patients qui ont des atteintes semblables. Finalement, cette comparaison avec un groupe contrôle ne s'applique pas aux paramètres secondaires ni à ceux de la prolongation.
- La moitié des enfants ont reçu, pendant les six premiers mois, une dose supérieure à la dose de 6 mg/kg/semaine, recommandée par Santé Canada. Bien que cette augmentation ne semble pas avoir eu d'effet sur les résultats, une incertitude demeure.

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

- Les coparamètres d'évaluation principaux portent sur les changements à la radiographie osseuse. Le score RGI-C est un paramètre d'intérêt pour évaluer l'efficacité de l'asfotase alfa puisqu'il a été validé chez les enfants atteints d'HPP. Toutefois, le score RSS, bien qu'intéressant, semble moins pertinent, car il a été validé pour évaluer le rachitisme alimentaire. L'absence d'évaluation de la qualité de vie, de la gestion de la douleur ou du nombre d'événements osseux constitue une faiblesse importante de l'étude.
- Les données sur le test de marche à 6 minutes (TM6M), un paramètre d'importance en clinique, sont présentées en pourcentage des valeurs prédites, sans mention des distances réelles parcourues, ni des distances de base en valeurs absolues. Il n'est donc pas possible d'apprécier ces résultats en termes de bénéfices fonctionnels.
- Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses des paramètres d'évaluation principaux et secondaires, ce qui limite leur interprétation. Plusieurs paramètres sont de nature exploratoire.
- Il est possible que la population évaluée soit différente de celle qui serait traitée au Québec. En fait, on connaît peu les caractéristiques des patients atteints de la forme juvénile dans la province. La validité externe de l'étude pourrait donc être compromise.

Pour ce qui est de l'évaluation du RGI-C à 6 mois, une différence entre les groupes de 2,2 points en faveur de l'asfotase alfa est observée. Cette amélioration est statistiquement significative. Cette différence se maintient pendant 24 mois. Toutefois, il est difficile de se prononcer sur un seuil cliniquement significatif du RGI-C, ce seuil n'étant pas bien défini dans la documentation scientifique. Par conséquent, la corrélation entre la variation du score et ses répercussions cliniques n'est pas documentée. Le fabricant propose une amélioration d'au moins 2,0 points afin de définir une récupération substantielle. Les experts considèrent que dans le contexte de cette étude, la variation de 2,2 points n'est pas cliniquement significative, en raison de la présence de plusieurs incertitudes et limites méthodologiques mentionnées précédemment. De plus, bien qu'une corrélation ait été démontrée entre le score RGI-C et un paramètre clinique tel le TM6M (Phillips 2019), les résultats obtenus à ce dernier sont difficilement interprétables. En effet, on ne connaît pas la quantité de mètres parcourus ni l'importance des limitations que présentaient les enfants au début et à la fin de l'étude. Il s'agit également d'un paramètre exploratoire. L'absence d'un groupe comparateur ajoute à l'incertitude puisque les résultats de ce test sont particulièrement sensibles à des facteurs extérieurs, telle la répétition du test. Une corrélation a également été démontrée entre le score RGI-C et le score Z de la taille (Whyte 2018). L'amélioration à ce dernier, observée à 5 ans, est statistiquement significative par rapport aux valeurs de base. Toutefois, les experts considèrent que ce résultat n'est pas cliniquement significatif. Cette différence après 5 ans de traitement est d'environ un score z, ce qui correspond à une augmentation d'uniquement 3,8 cm pour un enfant âgé de 36 mois (WHO 2020). Pour l'ensemble de ces raisons, les bénéfices cliniques que pourrait apporter l'asfotase alfa pour le traitement de l'HPP de forme juvénile chez les enfants âgés de 6 à 12 ans restent à établir.

En ce qui a trait à l'innocuité, tous les patients traités à l'asfotase alfa ont présenté au moins un événement indésirable et la majorité a été considérée par l'investigateur comme non liée au traitement. Le principal effet indésirable est la douleur au site d'injection. La lipodystrophie au site d'injection a été mentionnée par huit patients et cet effet a persisté chez six de ces patients pendant au moins trois ans. Aucun décès ni arrêt du traitement n'est lié à l'asfotase alfa. Aucun cas de néphrocalcinose n'a été signalé. Plusieurs patients ont présenté des anticorps anti-asfotase, mais ceux-ci ne semblent pas compromettre l'efficacité du traitement. Globalement, les effets indésirables sont considérés comme tolérables.

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

La présentation orale de Whyte (2017) montre les données de suivi à 84 mois de l'étude précédente (Whyte juin 2016). Les résultats, bien qu'exploratoires, suggèrent que les scores RGI-C et RSS ainsi que celui obtenu au TM6M semblent se maintenir jusqu'à 84 mois. Cependant, les mêmes limites que celles mentionnées précédemment s'appliquent à ces données. Le profil d'innocuité est comparable à celui observé à 60 mois.

L'étude de Kishnani rapporte des résultats d'un essai de phase II de comparaison de doses, à devis ouvert d'une durée de 6 mois et de sa prolongation d'une durée de 60 mois. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'asfotase alfa comme traitement de l'HPP. La population traitée était constituée de 19 patients, âgés de 13 à 66 ans, atteints principalement de la forme juvénile de la maladie. Ces patients devaient notamment avoir un taux sérique d'ALP inférieur aux valeurs normales corrigées en fonction de l'âge, un taux plasmatique de PLP correspondant à au moins deux fois la limite supérieure normale et des signes d'ostéopénie ou d'ostéomalacie mis en évidence par les radiographies du squelette. Ils devaient également présenter des signes d'ostéomalacie à la biopsie osseuse.

Après la répartition aléatoire, 13 patients ont reçu l'asfotase alfa par injection sous-cutanée à la dose de 2,1 ou 3,5 mg/kg/semaine et 6 patients ont reçu un placebo, pendant 6 mois. Par la suite, les 19 patients ont participé à une phase de prolongation pendant laquelle ils recevaient tous l'asfotase alfa à la dose de 3,5 mg/kg/semaine pendant 6 autres mois. Finalement, tous les patients ont reçu une dose de 6 mg/kg/semaine pendant la prolongation entre les mois 12 et 60. Les co-paramètres d'évaluation principaux sont la variation des taux plasmatiques de pyrophosphate inorganique (PPi) et de PLP à six mois par rapport aux valeurs de base. Les principaux résultats, obtenus sur la population de l'ensemble d'analyse intégral, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude de Kishnani (2019)

Paramètre d'évaluation	Asfotase alfa 2,1 ou 3,5mg/kg/semaine (n = 13)	Placebo (n = 6)	Valeur p
Co-paramètres d'évaluation principaux			
Variation PLP[a] (ng/ml) à 6 mois (écart-type)	-254,5 (-1467,0 à -17,2)[b]	11,0 (-374,0 à 346,0)	p = 0,0285
Variation PPi[c] (µM) à 6 mois (écart-type)	-2,2 (-4,4 à 0,3)[b]	-0,2 (-6,8 à 1,1)	p = 0,0715
Paramètre d'évaluation secondaire			
Variation de la distance de marche au TM6M (mètre)[d,e] à 6 mois (écart-type)	35 (-2 à 182)[b]	**(n = 4)** -7 (-46 à 113)	p = 0,13[f]
Paramètres d'évaluation de la prolongation			
	Asfotase alfa 6 mg/kg/semaine à partir de 12 mois (n = 16)		
Variation PLP[a] (ng/ml) à 60 mois (écart-type)	-284,1 (-1579,6 à -25,4)		
Variation PPi[c] (µM) à 60 mois (écart-type)	-3,0 (-5,2 à 7,8)		
Variation de la distance de marche au TM6M[d,e] (mètre) à 60 mois (écart-type)	**(n = 13)** 67 (-213 à 239)		

ng/ml : Nanogramme/millilitre; µM : Micromolaire.

a Variation médiane des taux sériques de 5'-phosphate de pyridoxal (PLP) par rapport aux valeurs de base.

b Les résultats sont les mêmes dans les deux groupes traités, malgré les doses qui diffèrent.

c Variation médiane des taux sériques de pyrophosphate inorganique (PPi) par rapport aux valeurs de base.

d Variation médiane de la distance au test de marche à 6 minutes (TM6M) par rapport aux valeurs de base.

e Test qui mesure la distance qu'une personne est capable de parcourir pendant six minutes sur une surface dure et plane. Plus le score est faible, plus l'atteinte du patient est sévère.

f Il s'agit d'un paramètre exploratoire, car la puissance statistique de l'étude n'est pas suffisante pour montrer une différence entre les groupes.

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

- Cette étude présente un devis de très faible qualité, même en considérant la rareté de la maladie. Il s'agit d'une étude d'évaluation de doses à laquelle ont été greffés des paramètres biochimiques et cliniques. 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.
- Une comparaison avec un groupe contrôle de témoins historiques est présentée seulement pour les premiers 6 mois. Il s'agit d'une limite importante. Pendant cette période, les personnes traitées ont reçu une dose inférieure à celle recommandée par Santé Canada. De plus, les caractéristiques de base des patients ne sont pas bien réparties entre les groupes. Les résultats de cette comparaison sont donc empreints d'une grande incertitude. Puisque les caractéristiques des patients atteints d'HPP sont très variables, il serait plus approprié de cibler ceux qui ont des atteintes semblables.
- Il aurait été préférable que des paramètres cliniques significatifs, tels la qualité de vie, la gestion de la douleur ou le nombre d'événements osseux, aient été les paramètres d'évaluation principaux.

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

En effet, le PLP et le PPi sont des paramètres biochimiques qui ne nous renseignent pas sur les capacités fonctionnelles des patients. Il s'agit de l'une des principales faiblesses de l'étude.

- Les données sur le TM6M, un paramètre d'importance en clinique, montrent que les personnes marchent initialement 355 mètres et que cette distance augmente d'environ 100 mètres après 6 mois de traitement. Par la suite, cette augmentation demeure stable jusqu'à cinq ans de traitement. Il est difficile d'apprécier ces résultats en termes de bénéfices fonctionnels. L'absence d'un groupe contrôle rend hasardeux leur interprétation, car plusieurs facteurs externes peuvent interférer avec ces résultats, dont l'accoutumance au test à la suite de plusieurs répétitions.
- Il n'y a pas eu d'ajustement de la multiplicité des analyses des paramètres d'évaluation principaux et secondaires. La puissance statistique de l'étude n'est pas suffisante pour montrer une différence entre les groupes pour les paramètres secondaires.
- Il est possible que la population évaluée dans l'étude soit différente de celle qui serait traitée au Québec. En fait, on connaît peu les caractéristiques des patients atteints de la forme juvénile dans la province. La validité externe de l'étude pourrait donc être compromise.

À six mois, une différence statistiquement significative de la concentration plasmatique de PLP est observée entre les groupes, mais celle-ci ne tient pas compte de la multiplicité des analyses avec l'autre co-paramètre principal. L'issue de ce résultat aurait pu être différent si une analyse statistique adéquate avait été réalisée. De plus, il s'agit d'un paramètre biochimique pour lequel aucune corrélation n'est établie avec un paramètre clinique significatif. Le second co-paramètre principal, soit la différence de la concentration plasmatique de PPi entre les groupes, ne se distingue pas statistiquement. De plus, la pertinence clinique de ce paramètre reste également à démontrer. Quant aux paramètres d'évaluation secondaires, leurs résultats sont empreints d'incertitudes et ne sont pas interprétables, en raison des limites statistiques et méthodologiques mentionnées précédemment. Par ailleurs, des doutes sont soulevés quant aux résultats sur la densité minérale osseuse (DMO), car les variations ne sont pas explicables. Notons également qu'aucune amélioration de l'ostéomalacie, évaluée par biopsie osseuse, n'est constatée. Pour l'ensemble de ces raisons, les experts considèrent que les bénéfices cliniques que pourrait apporter l'asfotase alfa pour le traitement de l'HPP de forme juvénile chez les patients âgés de 13 à 65 ans restent à établir. Les données d'innocuité sont semblables à celles observées dans l'étude précédente.

Perspective du patient

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

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un clinicien. Les informations mentionnées proviennent de celle-ci et des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Dans sa lettre, le médecin fait état des éléments suivants :

- Cette maladie rare provoque une déminéralisation osseuse et des conséquences graves pour les patients qui présentent une forme périnatale, infantile ou juvénile.
- L'asfotase alfa est le seul médicament disponible qui cible la cause de la maladie.
- La réponse thérapeutique chez l'enfant et l'adulte est évaluée selon des critères qui diffèrent.
- Dans les études cliniques, des résultats à court terme, soit trois mois, semblent démontrer des bénéfices, même chez le patient devenu adulte. Ceux-ci correspondent, entre autres, à une

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

diminution de la douleur, une amélioration de la force musculaire et de la consolidation en cas de fracture, une diminution de l'ostéoporose et une meilleure qualité de vie.

Les cliniciens consultés ne partagent pas ce point de vue en ce qui concerne l'évaluation de l'efficacité de l'asfotase alfa pour le traitement de l'HPP de forme juvénile. Ils considèrent que les études cliniques présentées ont un devis très faible et que de nombreuses limites méthodologiques sont présentes. Il aurait été préférable que des paramètres cliniques significatifs soient évalués chez cette clientèle plus âgée qui a probablement dépassé le stade critique de morbidité et de mortalité. Une évaluation des répercussions du traitement sur la qualité de vie des patients ainsi que sur les fractures pouvant résulter de la fragilité squelettique permettrait de mieux apprécier les bénéfices cliniques de l'asfotase alfa chez cette population. Les conclusions de ces études sont donc empreintes de trop d'incertitude.

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'asfotase alfa n'est pas démontrée pour le traitement de l'hypophosphatasie (HPP) de forme juvénile. Cependant, l'INESSS avait reconnu la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa pour le traitement de l'HPP de forme périnatale ou infantile en décembre 2016.

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

Motifs de la position unanime

- Les études présentent un devis de très faible qualité, même en considérant la rareté de la maladie. Il s'agit d'études d'évaluation de doses auxquelles ont été greffés des paramètres biochimiques et cliniques. Leur qualité méthodologique est jugée faible en raison de la présence de nombreux biais et d'un plan statistique ne tenant pas compte de la multiplicité des analyses pour les co-paramètres principaux et secondaires.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont de nature biochimique plutôt que clinique ou sont difficilement interprétables en termes de bénéfices fonctionnels pour le patient, ce qui est une limite importante.
- Une évaluation au test de la marche à 6 minutes a été réalisée, mais le résultat est difficilement interprétable en termes de bénéfices fonctionnels sans la présence d'un groupe contrôle et sans la mention des distances réelles parcourues ni des distances de base en valeurs absolues. De plus, lorsque celles-ci étaient mentionnées, l'INESSS ne pouvait conclure sur les bénéfices fonctionnels en lien avec l'amélioration des distances parcourues.
- Les principaux effets indésirables associés à l'asfotase alfa sont associés au site d'injection. Le profil d'innocuité est acceptable.
- L'asfotase alfa ne répond pas au besoin de santé des patients atteints d'HPP de forme juvénile.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole contenant 18, 28, 40 ou 80 mg d'asfotase alfa est de 1 359, 2 113, 3 019 et 6 038 $, respectivement. Le coût annuel de traitement varie de 211 948 à 1 883 981 $ selon la

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

posologie et le poids du patient. Les calculs considèrent une posologie de 2 mg/kg trois fois par semaine ou de 1 mg/kg six fois par semaine, un poids de 5 à 76 kg et incorporent les pertes en médicament.

Du point de vue pharmacoéconomique, une nouvelle analyse non publiée a été soumise par le fabricant; elle diffère de celle soumise lors de la précédente évaluation sur plusieurs paramètres. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'asfotase alfa comparativement aux meilleurs soins de soutien, pour le traitement de l'HPP survenue durant l'enfance. Notons que trois cohortes sont considérées dans cette analyse : patients atteints de la forme périnatale ou infantile, ceux atteints de la forme juvénile qui amorcent le traitement à l'asfotase alfa pendant l'enfance ainsi que ceux atteints de la forme juvénile qui commencent ce traitement à l'âge adulte. Un résultat pondéré pour ces trois cohortes est également présenté. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui inclut six états de santé où le patient est en vie : ceux de survie avec ou sans ventilation invasive chez les enfants de 0 à 4 ans et quatre états définis selon le résultat du TM6M, exprimé en pourcentage de la valeur prédite (SLI (*severity level*) : 82,5 à 100 %, SLII : 64,9 à 82,4 %, SLIII : 47,3 à 64,8 % et SLIV : ≤ 47,2 %), chez les personnes de 5 ans ou plus. De plus, il incorpore deux états de décès : l'un lié à l'HPP chez les enfants de 0 à 4 ans et l'autre, associé à toutes autres causes pour les deux groupes d'âge;
- porte sur un horizon temporel de 101 ans, représentant un horizon à vie pour tous les patients;
- s'appuie principalement sur les données de l'analyse de survie de Whyte (janvier 2016) et le résumé de Whyte (2014) pour la proportion de patients avec une ventilation invasive. Les données sur le TM6M proviennent quant à elles de l'étude de Whyte (juin 2016), de la présentation orale portant sur sa prolongation (Whyte 2017) et de l'étude de Kishnani. Notons que l'efficacité des meilleurs soins de soutien sur le TM6M est documentée par des données internes; les patients proviennent des trois dernières études et les observations ont été colligées avant qu'ils commencent leur traitement à l'asfotase alfa. De plus, les données de la cohorte historique de Kishnani ont été considérées. Les probabilités de transition entre les différents états de santé définis selon le résultat du TM6M ont été estimées à l'aide d'un probit ordonné, un modèle de régression dont la variable dépendante est une variable catégorielle;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données obtenues au moyen du questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions 5-Level* (EQ-5D-5L), tirées de l'étude de vignettes de Lloyd, dont l'affiche est publiée (2015); les valeurs d'utilité ont été quantifiées avec la valorisation des préférences du Royaume-Uni. Notons que celle du Canada a plutôt été retenue par le fabricant pour l'analyse pharmacoéconomique;
- est réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, de la ventilation respiratoire de court et de long terme, des visites chez différents médecins spécialistes, des consultations en physiothérapie et chez le dentiste, de la prise en charge de la douleur, des chirurgies orthopédiques ainsi que les coûts médicaux associés à l'admission à l'hôpital pour des complications dentaires.

Comme la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa n'est pas reconnue chez la population atteinte de la forme juvénile, seul le résultat du fabricant pour la forme périnatale ou infantile est présenté. Son RCUI est estimé à environ [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Le gain de survie globale non actualisé correspondant est de [redacted] ans.

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

Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de cette analyse pharmacoéconomique soit correcte, l'interprétation des résultats est jugée hasardeuse. De fait, il ne peut évaluer adéquatement l'efficience de l'asfotase alfa chez la population atteinte de la forme périnatale ou infantile, notamment pour les raisons suivantes :

- Survie globale (meilleurs soins de soutien) : Les données de survie globale des meilleurs soins de soutien de la publication de Whyte (janvier 2016) proviennent d'un registre historique constitué *a posteriori* du programme d'études cliniques sur l'asfotase alfa et dont les données s'échelonnent sur trois décennies. Des facteurs propres à chacune des époques ont pu influencer les résultats. Selon les experts consultés, il y a eu une amélioration des soins intensifs et de la ventilation invasive au fil du temps et la courbe de survie globale de la cohorte historique serait sous-estimée.
- Gain de survie globale (asfotase alfa) : Lors de son évaluation en décembre 2016, l'INESSS avait émis le constat que plusieurs personnes traitées par ce médicament ont survécu dans l'étude de Whyte (janvier 2016). Les données de l'asfotase alfa et des meilleurs soins de soutien sont toutefois comparées naïvement dans cette étude. Ainsi, l'ampleur du gain de survie globale est incertaine.
- Données sur le TM6M : L'INESSS reconnaît maintenant qu'il y a une corrélation entre les scores radiologiques (RSS et RGI-C) et le TM6M chez les enfants (Phillips) et que les états de santé définis à l'aide de ce dernier paramètre sont d'intérêt, bien qu'ils excluent certaines dimensions comme la douleur. Cependant, l'ampleur de l'effet sur le TM6M comparativement aux meilleurs soins de soutien est difficilement interprétable. En effet, elle repose sur une cohorte atteinte majoritairement de la forme juvénile et l'efficacité des meilleurs soins de soutien est principalement documentée à l'aide de données internes portant sur des patients avant qu'ils commencent leur traitement à l'asfotase alfa. Notons également que seulement 32 transitions entre les différents états de santé (SLI à SLIV et décès de toutes causes) ont été observées chez les patients recevant les meilleurs soins de soutien, comparativement à 328 chez ceux traités à l'asfotase alfa. Ainsi, un faible nombre d'observations a été utilisé pour quantifier les probabilités de transition des meilleurs soins de soutien, ce qui rend leur estimation incertaine.
- Valeurs d'utilité : Un saut important des valeurs d'utilité est observé entre l'âge de 4 et 5 ans pour les enfants se retrouvant dans les états SLI et SLII. En effet, pour les enfants qui ont 4 ans ou moins, les valeurs d'utilité avec ou sans ventilation invasive sont très faibles, alors que celles des états SLI et SLII sont élevées. Cela semble particulièrement incohérent pour l'état SLI, puisque cet état ne prend pas en considération les conséquences squelettiques qu'il pourrait y avoir entre 0 et 4 ans et qui persistent par la suite. Ainsi, un doute subsiste quant aux valeurs les plus plausibles chez les personnes de 5 ans ou plus avec une atteinte périnatale/infantile, et leur impact sur les résultats, d'autant plus qu'elles ne peuvent être validées avec des valeurs qui auraient été récoltées dans les essais cliniques ou dans la documentation scientifique.

L'INESSS s'est toutefois servi du modèle pharmacoéconomique pour produire des scénarios exploratoires qui tiennent compte des valeurs les plus probables pour chacun des paramètres et de l'incertitude entourant la survie globale et le taux d'adhésion au traitement, qui sont les paramètres qui ont beaucoup d'influence sur le RCUI. Parmi les modifications effectuées, on compte les suivantes :

- Ampleur de l'effet sur le TM6M : Compte tenu des limites énoncées précédemment, l'INESSS n'a pas retenu les bénéfices modélisés en faveur de l'asfotase alfa. Notons que ce changement augmente de façon importante le ratio.
- Taux d'adhésion : Un taux d'adhésion à vie de 100 % est supposé pour l'asfotase alfa. Cela va dans le même sens que les données sur l'adhésion au traitement, qui sont mesurées à 24 semaines dans

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

les essais cliniques de l'asfotase alfa et dont le taux atteint 98,8 à 99,42 %. Une analyse additionnelle, qui considère un taux d'adhésion de 80 % à partir de 5 ans, a été supposée étant donné que la maladie n'est plus létale à ce moment; la vie du patient est surtout compromise en bas âge. Selon les experts, l'adhésion au traitement à plus long terme dépendra des bénéfices cliniques ressentis. Il est possible que ce soit inférieur à 100 %, car les injections peuvent être douloureuses. La valeur de 80 % a été fixée en s'inspirant des valeurs mesurées dans une étude portant sur l'adhésion des patients qui prennent des agents biologiques sous-cutanés pour l'arthrite rhumatoïde (Borah 2009).

Considérant les modifications exposées plus haut et une perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux, les résultats suivants sont obtenus selon le taux d'adhésion choisi :

- Taux d'adhésion de 80 % à 5 ans : Lorsque le gain non actualisé de survie globale est varié de 43 à 45 mois, le RCUI se retrouve dans l'intervalle de 2,7 à 2,8 M$/QALY gagné.
- Taux d'adhésion de 100 % : Lorsque le gain non actualisé de survie globale est varié de 43 à 45 mois, le RCUI se retrouve dans l'intervalle de 3,3 à 3,5 M$/QALY gagné.

Sur la base de ces analyses exploratoires, l'asfotase alfa ne serait pas une option thérapeutique efficiente comparativement aux meilleurs soins de soutien. Il est important de rappeler que les ratios estimés constituent des mesures imparfaites de l'efficience et qu'en l'absence de meilleures données cliniques, l'INESSS ne peut pas apprécier adéquatement cet aspect pour l'asfotase alfa dans le traitement de l'HPP de la forme périnatale ou infantile. Notons que le coût de traitement par ce médicament est très important. Calculé à partir du modèle pharmacoéconomique et de ses différentes hypothèses sous-jacentes, il pourrait atteindre, pour un patient donné, 112,8 M$ sur un horizon temporel à vie avec une parfaite adhésion.

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)

Dans ses formes les plus sévères, comme la forme périnatale ou infantile, l'HPP est une maladie mortelle ou présentant un fardeau de morbidité très lourd. La survie de ces enfants peut exiger une assistance respiratoire. De plus, on assiste à une cascade dramatique : développement squelettique problématique, fractures récurrentes et multiplication des interventions chirurgicales. Du point de vue des valeurs partagées par les Québécois, l'accès à un médicament pouvant améliorer la survie ou réduire le fardeau de cette maladie, particulièrement chez les jeunes enfants, constitue une priorité. Cela dit, le coût de l'asfotase alfa doit être raisonnable.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'asfotase alfa pour le traitement l'HPP survenue pendant l'enfance. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de Québécois atteints d'HPP (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre de Québécois atteints d'HPP ayant moins d'un an (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	1, 1 et 1
Proportion de patients diagnostiqués < 1an 1-17 ans 18 ans ou plus	 [redacted] % [redacted] % [redacted] %	 100 % s. o.[a] s. o.[a]
Proportion de patients traités < 1an 1-17 ans 18 ans ou plus	 [redacted] % [redacted] % [redacted] %	 100 % s. o. s. o.
Nombre de cas à traiter dans le futur[b] (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	1, 1 et 1
Nombre de Québécois actuellement traités et assurés par le régime public d'assurance médicaments[b] (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre total de personnes à traiter dans une population atteinte d'HPP survenue pendant l'enfance[b] (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
Nombre total de personnes à traiter dans une population atteinte d'HPP de forme périnatale ou infantile[b] (3 ans)	s. o.	1, 1 et 1
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'asfotase alfa (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	100 %, 100 % et 100 %
Principale provenance de ces parts de marché	Absence de traitement	Absence de traitement
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Taux d'adhésion thérapeutique < 1 an 1-17 ans 18 ans ou plus	 [redacted] % [redacted] % [redacted] %	 100 % s. o. s. o.
Posologie	[redacted] mg/kg [redacted] fois par semaine	2 mg/kg trois fois par semaine
Introduction progressive des nouveaux patients	Non	Oui
Coût annuel par personne avec l'asfotase alfa < 1 an 1-17 ans 18 ans ou plus	 [redacted] $[c] [redacted] $[c] [redacted] $[c]	 177 146 $[d] s. o. s. o.

HPP : Hypophosphatasie; s. o. : Sans objet.

a En raison de la non-reconnaissance de la valeur thérapeutique pour la forme juvénile, cette population n'est pas considérée dans l'analyse de l'INESSS.

b Il s'agit des mêmes patients d'année en année.

c Coût annuel par patient, incluant le coût d'acquisition du médicament.

d Coût moyen annuel dans les trois premières années de traitement, incluant le coût d'acquisition du médicament, des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

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 pour le traitement de l'HPP survenue pendant l'enfance.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a cependant apporté quelques modifications, dont les deux principales suivantes :

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

- Nombre total de personnes à traiter : Étant donné que la valeur thérapeutique de l'asfotase alfa n'est pas reconnue par l'INESSS pour la forme juvénile, seule la population atteinte de la forme périnatale ou infantile a été considérée. Il a été supposé que le nombre de cas incidents de moins d'un an correspondrait au nombre de patients atteints de la forme périnatale ou infantile. Cela réduit de façon importante le nombre de personnes à traiter et, donc, l'impact budgétaire.
- Introduction progressive des nouveaux patients : Il est supposé par l'INESSS que le patient commencerait l'asfotase alfa en moyenne au sixième mois de sa première année de traitement, ce qui réduit les coûts.

Une limite importante à l'analyse a de plus été relevée; elle concerne l'absence de données épidémiologiques québécoises. Ainsi, en absence de disponibilité de telles données fiables, des analyses de sensibilité sur le nombre de personnes atteintes ont été entreprises.

Impacts budgétaires de l'inscription de Strensiq[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'hypophosphatasie de forme périnatale ou infantile (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	105 974 $	211 948 $	211 948 $	529 870 $
Nombre de personnes	1	1	1	1[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	106 288 $	212 575 $	212 575 $	531 438 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			0 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			637 726 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Il s'agit du même patient d'année en année.
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 du fait qu'il n'y a pas de patients atteints de cette maladie de forme très rare au cours des trois prochaines années.
e Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait qu'il y aura une deuxième personne atteinte de cette maladie de forme très rare à la 3e année de l'analyse.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 531 438 $ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de l'asfotase alfa. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle un seul patient serait traité au cours de ces années. Comme les experts consultés n'ont jamais rencontré de patient atteint de cette forme, un impact budgétaire nul est aussi grandement probable. Il est possible qu'une partie de ces coûts soient déboursée par les établissements de santé advenant que la personne atteinte soit hospitalisée pendant une longue durée, en raison de son mauvais état de santé.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Strensiq[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hypophosphatasie (HPP) de forme périnatale ou infantile.

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

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

Motifs de la position unanime

- Lors de l'évaluation précédente, deux études, bien que de faible niveau de preuve, tendaient à montrer une évolution favorable de la fonction respiratoire chez de jeunes enfants atteints de la forme périnatale ou infantile et présentant un très important fardeau de morbidité et de mortalité. L'INESSS s'est montré particulièrement sensible à ces bienfaits observés chez cette population.
- Le profil d'innocuité de l'asfotase alfa est acceptable.
- L'asfotase alfa répond au besoin de santé des patients atteints d'HPP de forme périnatale ou infantile.
- L'efficience de l'asfotase alfa n'a pu être évaluée adéquatement, compte tenu de la faiblesse des données cliniques comparatives. Toutefois, les résultats des analyses exploratoires montrent qu'il ne serait pas une stratégie efficiente comparativement aux meilleurs soins de soutien.
- Des coûts de 531 438 $ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son inscription. Comme les experts consultés n'ont jamais rencontré de patient atteint de cette forme, un impact budgétaire nul est aussi grandement probable.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir des présentes analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de l'asfotase alfa diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 5 299 $.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Borah BJ, Xingyue H, Zarotsky V, et coll.** Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. Curr Med Res Opin 2009; 25(6):1365-77.
- **Fraser D**. Hypophosphatasia. Am J Med 1957;22(5):730–46.
- **Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, et coll**. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. Bone 2019;121:149-62.
- **Phillips D, Tomazos IC, Moseley S, et coll**. Reliability and validity of the 6-minute walk test in hypophosphatasia. JBMR Plus 2019 ;3(6) [En ligne. Page publiée le 1er mars 2019] DOI : 10.1002/jbm4.10131.
- **World Health Organization (WHO)**. Global Database on Child Growth and Malnutrition. About the database. [En ligne. Page consultée :le 29 juin 2020]. https://www.who.int/nutgrowthdb/about/introduction/en/index4.html#:~:text=The%20Z-score%20scale%20is%20linear%20and%20therefore%20a,to%20a%20Z-score%20of%20-1%20is%203.8%20cm.
- **Whyte MP**. Chapter 22 - Hypophosphatasia. Dans : Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA, Igarashi T, réd. Genetics of bone biology and skeletal disease. San Diego, CA : Academic Press;2013:337-60.
- **Whyte MP, Fujita KP, Moseley S, et coll**. Validation of a novel scoring system for changes in skeletal manifestations of hypophosphatasia in newborns, infants, and children: The radiographic global impression of change scale. J Bone Miner Res 2018;33(5):868-74.

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

- **Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et coll.** Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. N Engl J Med 2012;366(10):904-13.
- **Whyte MP, Madson KL, Phillips D, et coll.** Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. JCI Insight juin 2016;1(9):e85971. (https://insight.jci.org/articles/view/85971).
- **Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Hofmann C, et coll.** Improved survival with asfotase alfa treatment in pediatric patients with hypophosphatasia at high risk of death. J Bone Miner Res 2014;29(Suppl 1): S33.
- **Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Moseley S, et coll**. Sustained radiographic and functional improvements with asfotase alfa treatment for Up to 7 years in children with hypophosphatasia. Présentation orale à la 8ième conférence internationale biannuelle sur la santé osseuse des enfants (ICCBH); 13 juin 2017; Würzburg, Allemagne.
- **Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et coll.** Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab jan 2016;101(1):334-42.

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

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

VELCADE[MC]

Oncologie

Avis transmis au ministre en août 2020

Marques de commerce : Velcade et versions génériques
Dénomination commune : Bortézomib
Fabricants : Janss. Inc et autres
Forme : Poudre injectable
Teneur : 3,5 mg

Transfert à la section régulière

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de retirer les indications reconnues du bortézomib de la *Liste des médicaments – Établissements.*

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le bortézomib est un inhibiteur réversible et sélectif du protéasome. Le protéasome est une structure cellulaire intracytoplasmique impliquée dans la dégradation des protéines intracellulaires. L'inhibition de l'activité protéolytique du protéasome mène ultimement à une perturbation des processus normaux et à l'induction d'une mort cellulaire. Ce médicament est généralement administré en clinique externe d'oncologie et souvent en association avec d'autres médicaments.

Le bortézomib est commercialisé au Canada depuis 2005. Des versions génériques (Act Bortezomib[MC] [ActavisPhm], Bortézomib pour injection[MC] [Dr Reddy's], Bortézomib pour injection[MC] [Teva Can]) sont disponibles depuis 2014. Ce médicament est homologué par Santé Canada pour le traitement du myélome multiple et du lymphome à cellules du manteau. Il est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple, sous certaines conditions. En pratique clinique, le bortézomib est toutefois utilisé pour le traitement du myélome multiple, de l'amyloïdose, du lymphome à cellules du manteau et de la macroglobulinémie de Waldenström. Il est toutefois possible qu'il soit utilisé dans certains centres pour traiter d'autres conditions rares.

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

BREF HISTORIQUE

Octobre 2005	Avis de refus – Justesse du prix (myélome multiple en rechute ou réfractaire)
Décembre 2006	Ajout de nouveaux médicaments sur la Liste des médicaments - Établissements (myélome multiple en rechute ou réfractaire)
Juin 2009	Ajout d'une indication reconnue par le Conseil - Médicament d'exception (traitement de première intention du myélome multiple)

Les indications reconnues en vigueur sont les suivantes :

- pour le traitement d'un myélome multiple, récidivant ou réfractaire aux thérapies conventionnelles, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

- en association avec le melphalan et la prednisone, pour le traitement de première intention du myélome multiple, chez des personnes qui ne sont pas candidates à la greffe de cellules souches.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte d'évaluation

Il s'agit d'une réévaluation, réalisée à l'initiative de l'INESSS, des indications reconnues du bortézomib dans la *Liste des médicaments – Établissements* à la suite du constat que celles-ci ne correspondent plus aux données probantes actuelles, ni à l'utilisation généralement acceptée de ce médicament en pratique clinique. Il est improbable qu'un fabricant dépose une demande d'ajout d'une indication à Santé Canada et à l'INESSS, en raison de la commercialisation de plusieurs versions génériques. L'incohérence des indications actuellement reconnues pour le bortézomib en regard de l'évolution des pratiques cliniques rendent difficile l'application en établissement de la Circulaire 2016-07-20 du MSSS. Celle-ci a pour but de clarifier les responsabilités des établissements par rapport au traitement des demandes d'un clinicien de fournir un médicament pour des motifs de nécessité médicale particulière (MSSS 2016). De plus, le bortézomib est inclus dans les associations de médicaments évalués, ainsi que dans les traitements comparateurs de certains dossiers, malgré des divergences avec les indications figurant à la *Liste des médicaments – Établissements*. Par ailleurs, il est à noter que depuis son évaluation par l'INESSS en 2006, son coût d'acquisition a grandement diminué en raison de l'arrivée de plusieurs versions génériques.

L'objectif des présents travaux est de documenter l'utilisation de ce médicament en pratique clinique, de recenser les preuves qui l'appuient et d'anticiper les changements de pratique advenant le retrait des indications reconnues. Au cours de cette réévaluation, des pharmaciens d'établissements et des médecins spécialistes œuvrant en oncologie ainsi que des représentants de la RAMQ ont été consultés.

Pour l'évaluation de ce médicament, l'INESSS a opté pour une approche pragmatique, fondée sur la gestion des risques. L'INESSS prend notamment acte de la qualité des travaux faits dans les comités de pharmacologie des différents établissements de santé. Mentionnons qu'il est loisible, dans les établissements, de mettre en place des mesures locales visant à assurer l'accès juste et équitable aux médicaments anticancéreux.

Besoin de santé

Le besoin de santé est en grande partie comblé puisque le bortézomib est déjà utilisé pour les usages décrits ci-après. Cependant, il est possible que cet usage diffère d'un centre hospitalier à un autre en

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

raison des choix différents faits par les comités de convenance, ce qui peut entraîner des iniquités pour la population traitée.

ÉVALUATION DU BORTÉZOMIB SELON LES CINQ ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI SUR L'INESSS

Myélome multiple

Indications et usages cliniques	Éléments à considérer pour l'évaluation du retrait des critères	Constat général
Indications reconnues par Santé Canada : ▪ En association, pour le traitement de première intention des patients admissibles ou inadmissibles à la greffe de cellules souches ▪ Pour le traitement de la maladie réfractaire ou récidivante **Critères actuels en médicament d'exception :** ▪ Pour le traitement de la maladie réfractaire ou récidivante ▪ En association avec le melphalan et la prednisone (VMP), pour le traitement de première intention des patients inadmissibles à la greffe **Principaux usages cliniques :** ▪ En association, pour le traitement de première intention des patients admissibles ou non à la greffe ▪ En monothérapie pour le traitement d'entretien, comme alternative à la lénalidomide chez certains patients à risque élevé ▪ En association, pour le traitement de la maladie réfractaire ou récidivante	Avec l'arrivée de versions génériques du bortézomib, le coût d'acquisition de ce médicament a diminué depuis son évaluation par l'INESSS en 2006. Pour une fiole de 3,5 mg, il est maintenant de [redacted] $ (contrat d'approvisionnement 2018-2021, Sigma Santé), soit moins de [redacted] % du prix initial de Velcade[MC] (1 766 $). **Patients admissibles à la greffe de cellules souches (induction) :** Aucun traitement n'est présentement inscrit sur les listes des médicaments pour cette indication; l'association CyBorD et parfois l'association Rd sont toutefois utilisées comme traitement d'induction. Cette dernière est remboursée par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Le coût d'un traitement de 4 cycles de CyBorD est de 1 103 $. Compte tenu du fait qu'il constitue déjà un standard de soin pour ces patients, l'efficience de CyBorD est difficilement évaluable; toutefois, il est peu probable que cette association ne soit pas efficiente à ce coût et au vu des bienfaits cliniques observés en pratique. **Patients admissibles à la greffe de cellules souches (entretien) :** Aucun traitement n'est présentement inscrit sur les listes des médicaments pour cette indication; le bortézomib en monothérapie, et parfois la lénalidomide, est utilisé comme traitement d'entretien. La lénalidomide peut être remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Le coût d'un traitement de deux ans avec le bortézomib est de 2 859 $. Compte tenu du fait qu'il constitue déjà un standard de soin pour certains patients, son efficience est difficilement évaluable; toutefois il est peu probable que cet usage ne soit pas efficient à ce coût et au vu des bienfaits cliniques observés en pratique. **Patients inadmissibles à la greffe de cellules souches (première intention) :** Bien que l'association VMP, incluant le bortézomib, soit inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*, son utilisation actuelle demeure marginale. Le bortézomib est plutôt notamment utilisé au sein de l'association CyBorD. Le coût d'un traitement avec cette association (1 103 à 1 654 $) est inférieur à celui de l'association VMP (1 980 à 2 860 $). Sur la base d'une efficacité et d'un profil d'innocuité qui pourrait légèrement différer entre ces deux régimes, rien ne porte à croire que l'usage du bortézomib au sein de	La restriction de son usage n'est plus justifiée.

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

	l'association CyBorD serait moins efficient. Notons que l'association VMP avait été jugée efficiente par l'INESSS (INESSS 2009). Aucun risque de mauvais usage n'est attendu. Pour l'ensemble de ces indications, bien que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la *Liste des médicaments – Établissements* pourrait renforcer son accès, aucun risque de mauvais usage n'est attendu et, compte tenu du fait qu'il constitue un standard de soin et est déjà remboursé par les établissements de santé, il n'est pas attendu que cet accès renouvelé ait une incidence budgétaire.	

CyBorD : Association cyclophosphamide/bortézomib/dexaméthasone; Rd : Association lénalidomide/dexaméthasone; VMP : Association bortézomib/melphalan/prednisone.

Principaux constats

- Les indications reconnues du bortézomib par Santé Canada permettent le traitement d'association pour la première intention chez les patients admissibles ou non à la greffe, peu importe l'association de médicaments privilégiée. Elles permettent également le traitement de la maladie réfractaire ou récidivante. L'usage reconnu est donc large. Cependant, le traitement d'entretien n'est pas indiqué.
- Aucune option de traitement n'est inscrite sur les listes des médicaments pour le traitement d'induction prégreffe de cellules souches, qui est pourtant reconnue comme la voie thérapeutique à privilégier dans la littérature et dans les consensus d'experts pour les patients admissibles (NCCN mai 2020, Mikhael 2019, Moreau 2017). La majorité des patients reçoit actuellement l'association CyBorD (cyclophosphamide/bortézomib/dexaméthasone), en dépit de la faiblesse de la preuve en comparaison avec d'autres traitements étudiés à la même intention, mais non inscrits sur les listes des médicaments. Cette conduite repose sur l'efficacité et l'innocuité favorables observées en clinique et son accessibilité dans les centres hospitaliers.
- Pour les patients inadmissibles à la greffe, l'association VMP (bortézomib/melphalan/prednisone), inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*, n'est plus que très rarement utilisée en raison de l'évolution des pratiques. Le CyBorD, bien que non inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, représente un standard de soins pour certains patients. De plus, il a été reconnu comme comparateur pertinent dans trois évaluations récentes de l'INESSS pour le traitement de première intention de patients inadmissibles à la greffe (INESSS 2017a, INESSS 2019, INESSS 2020).
- En raison notamment de son faible coût actuel et au vu de ses bienfaits cliniques observés en pratique, aucun signal n'indique que ce traitement, pour ces indications, ne serait pas efficient.
- Aucun risque de mauvais usage n'est attendu. De plus, puisqu'il constitue un standard de soin et est déjà remboursé par les établissements de santé, il n'est pas attendu que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la *Liste des médicaments – Établissements* ait une incidence budgétaire.

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

Amyloïdose primaire systémique

Indications et usages cliniques	Éléments à considérer pour l'évaluation du retrait des critères	Constat général
Indication reconnue par Santé Canada : ▪ Jamais évaluée **Critère actuel en médicament d'exception :** ▪ Aucun (jamais évalué) **Principal usage clinique :** ▪ En association, pour le traitement de première intention	Avec l'arrivée de versions génériques du bortézomib, le coût d'acquisition de ce médicament a diminué depuis son évaluation par l'INESSS en 2006. Pour une fiole de 3,5 mg, il est maintenant de [redacted] $ (contrat d'approvisionnement 2018-2021, Sigma Santé), soit moins de [redacted] % du prix initial de Velcade[MC] (1 766 $). **Patients admissibles (induction) ou inadmissibles (première intention) à la greffe de cellules souches :** Aucun traitement n'est présentement inscrit sur les listes des médicaments pour cette indication; l'association CyBorD et parfois l'association Vd sont toutefois utilisées comme traitement d'induction. Ce dernier peut être remboursé dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Le coût d'un traitement de 4 à 6 cycles de CyBorD varie de 1 103 à 1 654 $. Compte tenu du fait qu'il constitue déjà un standard de soin pour certains patients, son efficience est difficilement évaluable; toutefois, il est peu probable que cette association ne soit pas efficiente à ce coût et au vu des bienfaits cliniques observés en pratique. Aucun risque de mauvais usage n'est attendu. Bien que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la *Liste des médicaments – Établissements* pourrait renforcer son accès, aucun risque de mauvais usage n'est attendu et, compte tenu du fait qu'il constitue un standard de soin et est déjà remboursé par les établissements de santé, il n'est pas attendu que cet accès renouvelé ait une incidence budgétaire.	La restriction de son usage n'est plus justifiée.

CyBorD : Association cyclophosphamide/bortézomib/dexaméthasone; VD : Association bortézomib/dexaméthasone.

Principaux constats

- Cette indication n'a pas été évaluée par Santé Canada ni par l'INESSS.
- Aucune option de traitement utilisée en clinique n'est inscrite sur les listes des médicaments.
- Il n'y a pas d'étude comparative pour baliser la conduite clinique à privilégier pour cette maladie rare. Les choix de traitement sont basés généralement sur l'extrapolation de résultats d'études en myélome multiple. Les niveaux de preuve des traitements évalués sont tous similaires et les recommandations en vigueur prônent un traitement à base d'inhibiteur du protéasome comme traitement initial de la maladie (Wechalekar 2015, NCCN 2019).
- Bien que l'efficience du bortézomib dans cette indication ne soit pas mesurable actuellement, en raison notamment de son faible coût actuel et au vu des bienfaits cliniques observés en pratique, aucun signal n'indique que ce traitement ne serait pas efficient pour cette indication.
- Aucun risque de mauvais usage n'est attendu. De plus, puisqu'il constitue un standard de soin et est déjà remboursé par les établissements de santé, il n'est pas attendu que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la *Liste des médicaments – Établissements* ait une incidence budgétaire.

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

Lymphome à cellules du manteau

Indications et usages cliniques	Éléments à considérer pour l'évaluation du retrait des critères	Constat général
Indication reconnue par Santé Canada : ▪ En association, pour le traitement de première intention des patients inadmissibles à la greffe ▪ Pour le traitement de la maladie réfractaire ou récidivante **Critère actuel en médicament d'exception :** ▪ Aucun (jamais évalué) **Principaux usages cliniques :** ▪ En association, pour le traitement de première intention des patients inadmissibles à la greffe ▪ Pour le traitement de la maladie réfractaire ou récidivante, en traitement de troisième intention (après ibrutinib) ou de deuxième intention (en présence de contre-indications à l'ibrutinib)	Avec l'arrivée de versions génériques du bortézomib, le coût d'acquisition de ce médicament a diminué depuis son évaluation par l'INESSS en 2006. Pour une fiole de 3,5 mg, il est maintenant de [redacted] $ (contrat d'approvisionnement 2018-2021, Sigma Santé), soit moins de [redacted] % du prix initial de Velcade[MC] (1 766 $). **Patients inadmissibles à la greffe de cellules souches (première intention) :** Aucun traitement n'est présentement inscrit sur les listes des médicaments pour cette indication; les associations R-CHOP et VR-CAP sont des standards de soin, cette dernière étant de plus en plus privilégiée. Le coût d'un traitement pour 6 à 8 cycles avec ces protocoles est semblable : de 19 067 à 25 423 $ dans le cas de R-CHOP et de 20 338 à 27 117 $ dans le cas de VR-CAP. Le coût de l'association VR-CAP est plus élevé que celui de l'association R-CHOP, toutefois, l'ampleur du différentiel de gain de survie sans progression et de survie globale entre ces associations, observée dans l'étude LYM-3002 (Robak 2018), suggère que VR-CAP pourrait être une option de traitement efficiente. **Patients inadmissibles à la greffe de cellules souches (deuxième intention ou plus) :** Seul l'ibrutinib est inscrit sur les listes pour cette indication. Le bortézomib, en monothérapie, est parfois utilisé lorsque l'ibrutinib n'est pas une option. Son coût par cycle de 21 jours est de 220 $ et il s'administre jusqu'à la progression de la maladie. Compte tenu du fait qu'il constitue déjà un standard de soin pour certains patients, son efficience est difficilement évaluable; toutefois, il est peu probable que cette association ne soit pas efficiente à ce coût et au vu des bienfaits cliniques observés en pratique. Aucun risque de mauvais usage n'est attendu. Bien que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la *Liste des médicaments – Établissements* pourrait renforcer l'accès à l'association VR-CAP, aucun risque de mauvais usage n'est attendu et, compte tenu du fait qu'il constituent un standard de soin et est déjà remboursé par les établissements de santé, il n'est pas attendu que cet accès renouvelé ait une incidence budgétaire importante.	La restriction de son usage n'est plus justifiée.

R-CHOP : Association rituximab/cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone; VR-CAP : Association bortézomib/rituximab/cyclophosphamide/doxorubicine/prednisone.

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

Principaux constats

- Les indications reconnues du bortézomib par Santé Canada permettent le traitement d'association pour la première intention chez les patients inadmissibles à la greffe. Elles permettent également le traitement de la maladie réfractaire ou récidivante (monothérapie ou en association). L'usage en clinique respecte donc ces indications.
- Les consensus d'experts placent les traitements incluant du bortézomib au même niveau de recommandation que les autres options de traitement pour ce lymphome rare (NCCN janvier 2020, Dreyling 2017).
- Le bortézomib a été jugé comme un comparateur pertinent au cours d'une précédente évaluation par l'INESSS (INESSS 2017b), et ce, bien que les indications reconnues du bortézomib n'incluent pas le traitement de cette pathologie.
- Le bortézomib nécessite plus de visites en clinique externe pour son administration et présente une toxicité non négligeable (neuropathies, toxicité hématologique) en comparaison des alternatives de traitement, ce qui fait que son utilisation en pratique pour la maladie réfractaire ou récidivante demeure limitée.
- Advenant le transfert du bortézomib à la liste régulière, il pourrait y avoir une légère augmentation de son utilisation, principalement en première intention pour les patients inadmissibles à la greffe, mais pouvant tolérer un traitement relativement intensif. Dans cette situation, le VR-CAP (bortézomib/rituximab/cyclophosphamide/doxorubicine/prednisone) pourrait remplacer le R-CHOP (rituximab/cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/ prednisone). Cette utilisation serait appuyée par les résultats encourageants de l'étude LYM-3002, dans laquelle une amélioration de la survie globale a été démontrée (Robak 2018). Le VR-CAP est toutefois plus toxique que le R-CHOP; les patients qui recevraient ce protocole de chimiothérapie seraient donc sélectionnés et leur nombre considéré comme faible, bien que difficilement quantifiable.
- Malgré le coût légèrement plus élevé de VR-CAP par rapport à celui de R-CHOP, rien ne porte à croire que cette association ne serait pas efficiente au vu des bienfaits cliniques observés (Robak 2018). De plus, en raison de son faible coût actuel et au vu des bienfaits cliniques observés en pratique, aucun signal n'indique que l'usage du bortézomib en monothérapie ne serait pas efficient pour cette indication.
- Aucun risque de mauvais usage n'est attendu. De plus, bien que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la *Liste des médicaments – Établissements* pourrait renforcer l'accès à l'association VR-CAP, compte tenu du fait que cette dernière constitue un nouveau standard de soin pour certains patients et est déjà remboursée par les établissements de santé, il n'est pas attendu que cet accès renouvelé ait une incidence budgétaire importante.

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

Macroglobulinémie de Waldenström

Indications et usages cliniques	Éléments à considérer pour l'évaluation du retrait des critères	Constat général
Indication reconnue par Santé Canada : ▪ Jamais évaluée **Indication reconnue par l'INESSS :** ▪ Aucun (jamais évalué) **Principal usage clinique :** ▪ En association avec le rituximab et la dexaméthasone (protocole BDR [bortézomib, dexaméthasone, rituximab])	Avec l'arrivée de versions génériques du bortézomib, le coût d'acquisition de ce médicament a diminué depuis son évaluation par l'INESSS en 2006. Pour une fiole de 3,5 mg, il est maintenant de [redacted] $ (contrat d'approvisionnement 2018-2021, Sigma Santé), soit moins de [redacted] % du prix initial de Velcade[MC] (1 766 $). **En association avec la dexaméthasone et le rituximab** Seul le protocole DRC est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la MW. L'association BDR est parfois administrée chez certains patients. Le coût d'un traitement de 5 cycles avec DRC est de 26 575 $, alors qu'il est de 43 835 $ pour 6 cycles de BDR. La différence de coût entre ces protocoles est essentiellement due à la fréquence d'administration plus élevée du rituximab. En l'absence de données comparatives, l'efficience de BDR est difficilement estimable; de fait, il n'est pas possible d'en justifier le coût supplémentaire. Aucun risque de mauvais usage n'est attendu. Bien que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la *Liste des médicaments – Établissements* pourrait renforcer l'accès à l'association BDR, un traitement au coût plus élevé, il n'est pas attendu que cet accès renouvelé ait une incidence budgétaire importante puisqu'il est déjà remboursé par certains établissements de santé.	La restriction de son usage n'est plus justifiée.

BDR : Association bortézomib/dexaméthasone/rituximab; DRC : Association dexaméthasone/rituximab/cyclophosphamide; MW : Macroglobulinémie de Waldenström

Principaux constats

- Cette indication n'a pas été évaluée par Santé Canada ni par l'INESSS.
- Le bortézomib a été jugé comme un comparateur pertinent au cours d'une précédente évaluation de l'INESSS (INESSS 2017c), bien que les indications reconnues du bortézomib n'incluent pas le traitement de cette pathologie.
- Il n'y a pas d'étude comparative entre les différentes options utilisées au Québec, dont le BDR (bortézomib/dexaméthasone/rituximab) et le DRC (dexaméthasone/rituximab/ cyclophosphamide) pour baliser la conduite clinique à privilégier pour cette maladie rare. En l'absence de telles études, le choix parmi ces options repose principalement sur les antécédents du patient, la présentation de la maladie et le profil de toxicité.
- L'efficience de BDR est difficilement estimable et son coût plus élevé que DRC ne peut être justifié.
- Bien que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la *Liste des médicaments – Établissements* pourrait renforcer l'accès à l'association BDR, un traitement au coût plus élevé, il

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

n'est pas attendu que cet accès renouvelé ait une incidence budgétaire importante puisqu'il est déjà remboursé par certains établissements de santé.

Perspective du patient
Au cours de cette évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

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

Les cliniciens ont une vaste expérience du bortézomib puisqu'il est utilisé depuis plusieurs années. Ils constatent que, dans leurs centres, son utilisation dépasse les indications reconnues par l'INESSS, en raison de la documentation scientifique abondante publiée et des consensus d'experts les plus récents. Le décalage qui en résulte fait que les critères ne sont plus respectés. Au passage, les cliniciens déplorent que le processus de soumission à l'INESSS soit généralement fait à l'initiative des fabricants, sur la base des indications reconnues par Santé Canada. Dans certaines situations particulières, cela empêche l'INESSS d'évaluer des traitements recommandés dans d'autres juridictions et dont les bénéfices cliniques ont été démontrés dans des études de bonne qualité méthodologique. Le retrait des critères est favorisé par rapport à la modification de ceux-ci.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis qu'il est raisonnable de retirer les critères d'utilisation du bortézomib de la *Liste des médicaments – Établissements.*

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

Motifs de la position majoritaire

- L'utilisation actuelle du médicament dans les milieux de pratique représente un standard de soin, même si elle dépasse les indications reconnues par l'INESSS et, dans une moindre mesure, celles reconnues par Santé Canada. Les indications de paiement n'ont pas suivi l'évolution des connaissances puisque les données probantes n'ont pas été évaluées par l'INESSS, ni par Santé Canada.
- Des traitements incluant du bortézomib deviennent un point de comparaison pour de nouveaux traitements en développement pour le myélome multiple.
- L'amyloïdose, le lymphome à cellules du manteau et la macroglobulinémie de Waldenström sont des conditions rares; le niveau de preuve des études publiées évaluant le bortézomib est comparable à celui des alternatives de traitement. De plus, le plan de traitement des patients atteints de ces maladies est généralement discuté au sein de comités de pairs.
- Le retrait des critères du bortézomib minimiserait les risques de disparité entre les pratiques cliniques et administratives des différents centres hospitaliers.
- À l'exception d'un usage pour une indication peu prévalente, la macroglobulinémie de Waldenström, le bortézomib, en monothérapie ou associé à d'autres médicaments, semble

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

être une option de traitement efficiente en raison de son faible coût et au vu de ses bienfaits observés en pratique.

- Il n'est pas attendu que le retrait des indications reconnues au bortézomib dans la *Liste des médicaments – Établissements* ait une incidence budgétaire importante pour les établissements de santé.
- Aucun risque de mauvais usage n'est attendu et la restriction de l'usage de ce médicament par des indications spécifiques n'est plus justifiée.

Motifs de la position minoritaire

- Il n'est pas souhaitable de passer outre les indications reconnues par Santé Canada. L'usage du bortézomib pour l'amyloïdose et la macroglobulinémie de Waldenström n'est pas reconnu par cette agence réglementaire.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Dreyling M, Campo E, Hermine O, et coll.** Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2017. 28(suppl_4): p. iv62-iv71.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Darzalex^MC – Myélome multiple. Québec, Qc : INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/darzalex-myelome-multiple-4789.html
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Darzalex^MC – Myélome multiple. Québec, Qc : INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/darzalex-myelome-multiple-5086.html
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Imbruvica^MC – Traitement du lymphome à cellules du manteau. Québec, Qc : INESSS;2017b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/imbruvica-3887.html
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Imbruvica^MC – Macroglobulinémie de Waldenström. Québec, Qc : INESSS;2017c. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/imbruvica-3889.html
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Revlimid^MC – Myélome multiple. Québec, Qc : INESSS;2017a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/revlimid-4179.html
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Velcade^MC – Myélome multiple. Québec, Qc : INESSS;2006. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/velcade-135.html
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Velcade^MC – Myélome multiple. Québec, Qc : INESSS;2009. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/velcade-766.html
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux.** Normes et pratiques de gestion. Circulaire du 20 juillet 2016 : [En ligne. Page consultée le 18 juin 2020] : http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/1f71b4b2831203278525656b0004f8bf/b2e6e3551c45526f85257ff600491cdb?OpenDocument
- **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, et coll.** Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol, 2019. 37(14): p. 1228-63.
- **Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et coll.** Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2017. 28(suppl. 4): p. iv52-iv61.

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

- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology : B-Cell lymphomas v.1.2020. janvier 2020.
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology : Multiple myeloma. v4.2020. Mai 2020.
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical practice guidelines in oncology : Systemic light chain amyloidosis. v.1.2020. Décembre 2019.
- **Robak T, Jin J, Pylypenko H, et coll.** Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol, 2018. 19(11): p. 1449-58.
- **Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et coll.** Guidelines on the management of AL amyloidosis. Br J Haematol, 2015. 168(2): p. 186-206.

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

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

XTANDI[MC]

Cancer de la prostate métastatique sensible à la castration

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : Xtandi
Dénomination commune : Enzalutamide
Fabricant : Astellas
Forme : Capsule
Teneur : 40 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Xtandi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- en association avec une thérapie de privation androgénique (TPA), pour le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1 :

  - n'ayant pas reçu de TPA pendant plus de 3 ans pour le traitement d'un cancer de la prostate localisé;
    ou
  - n'ayant pas reçu de TPA pendant plus de 6 mois pour le traitement d'un cancer de la prostate métastatique.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

  Il est à noter que l'enzalutamide n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un inhibiteur de la synthèse des androgènes ou un inhibiteur du récepteur des androgènes de seconde génération, s'ils ont été administrés pour le traitement du cancer de la prostate.

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

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'enzalutamide est un inhibiteur du récepteur des androgènes qui agit sur plusieurs étapes de la voie de signalisation de ces récepteurs, en entraînant la diminution de la prolifération des cellules tumorales et une augmentation de l'apoptose. Il est administré par voie orale et est notamment indiqué « pour le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm) ». Il est actuellement inscrit sur les listes à titre de médicament d'exception pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC). Il s'agit de la première évaluation de Xtandi[MC] par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer de la prostate est une maladie fréquente et grave. De fait, il représente le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué ainsi que la troisième cause de décès par cancer chez les hommes au Québec. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2020, 23 300 nouveaux cas seront diagnostiqués au Canada et que 4 200 hommes décèderont des suites de cette maladie (Brenner 2020). Le taux de survie relative conditionnelle à 5 ans (probabilité de survivre les 5 prochaines années, si la cohorte a déjà survécu 0, 1 ou 3 ans depuis le diagnostic) est de 100 % lorsque la maladie est localisée ou régionale et de 30,2 % lorsqu'elle est métastatique au diagnostic (NCI 2020).

Le CPSCm est une forme avancée et hétérogène de la maladie, tant sur les aspects biologiques et cliniques que sur le pronostic associé (Damodaran 2017, Mosillo 2018). Il comprend des cancers de la prostate diagnostiqués d'emblée au stade métastatique (*de novo*) et des cancers localisés qui ont évolué vers une forme métastatique, mais qui ne sont pas réfractaires à la castration (Aly 2015, Sharifi 2005). À ce stade, le traitement consiste principalement en une thérapie de privation androgénique (TPA) par l'administration d'agonistes ou d'antagonistes de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) ou, plus rarement, par une castration chirurgicale. Afin de contrôler la poussée transitoire de testostérone (*flare-up*) et l'exacerbation des symptômes, les agonistes de la LHRH sont associés temporairement aux anti-androgènes de première génération tels que le bicalutamide ou le nilutamide. L'objectif de la TPA est de limiter la stimulation de la croissance des cellules tumorales prostatiques exercée par les androgènes, et ce, afin d'augmenter la survie et la qualité de vie des patients, mais aussi de retarder l'évolution de la maladie vers un cancer de la prostate réfractaire à la castration (Gravis 2015). Même si le cancer répond initialement au blocage androgénique chez la plupart des patients, une progression de la maladie vers un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) surviendra inexorablement dans les 18 à 36 mois environ, malgré une castration efficace (Crona 2017, Huang 2018).

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

Depuis quelques années, certains traitements antiandrogéniques ou chimiothérapies peuvent être ajoutés à la TPA dans le but de retarder la progression de la maladie (Cattrini 2019, Kinsey 2020). La TPA peut notamment être associée au docetaxel (six cycles maximum) pour certains patients sélectionnés, par exemple chez ceux avec une charge tumorale élevée, une maladie agressive et symptomatique ou un bon état général. L'association composée d'abiratérone (Zytiga[MC]), de prednisone et de la TPA est également une option ayant l'indication de Santé Canada chez les patients à haut risque. La survie médiane globale avec ces thérapies est supérieure à 53 mois; elle varie selon le stade de la maladie et son étendue ainsi que la charge tumorale des patients (Sweeney 2015, Fizazi 2019). Finalement, l'apalutamide (Erleada[MC]) en ajout à la TPA, améliore de façon cliniquement significative la survie sans progression radiologique et la survie globale, par rapport au placebo, des hommes atteints d'un CPSCm (Chi 2019). L'apalutamide a reçu un avis de conformité de Santé Canada pour cette indication en décembre 2019 et une recommandation positive de l'INESSS (INESSS 2020), pour laquelle la décision d'inscription du ministre est en attente.

Besoin de santé

Actuellement, les patients atteints d'un CPSCm reçoivent une TPA. Cependant, au cours des cinq dernières années, des études ont confirmé que les traitements d'association avec la TPA améliorent la survie comparativement à la TPA seule. Chez les patients aptes à la recevoir, une chimiothérapie à base de docetaxel peut également être administrée en ajout à la TPA. Toutefois, peu de patients (10 à 25 %) recevront du docetaxel à ce stade de la maladie. L'abiratérone et l'apalutamide ne sont pas inscrits sur les listes pour le traitement du CPSCm. Ainsi, des options de traitement supplémentaires, au profil de toxicité acceptable, sont souhaitables. Par conséquent, il existe un besoin de thérapies efficaces, peu toxiques et qui n'ont pas d'impact sur la qualité de vie des patients.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études ARCHES (Armstrong 2019) et ENZAMET (Davis 2019), complétées par des analyses de qualité de vie (Stenzl 2020, Stockler 2019), sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau non publiée a également été considérée.

L'étude ARCHES 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'enzalutamide à celles d'un placebo, tous deux en association avec une TPA. Elle inclut 1 150 hommes atteints d'un CPSCm. Ceux-ci devaient avoir reçu un maximum de 3 mois (ou 6 mois si prise de docetaxel) de TPA pour la maladie métastatique sensible à la castration ou de 39 mois pour un cancer de la prostate localisé. De plus, ils devaient présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. La maladie métastatique était définie par la présence aux imageries d'une lésion, osseuse ou autre. Les sujets ayant reçu un maximum de six cycles de docetaxel étaient admissibles à l'étude, mais ceux présentant des comorbidités importantes ou ayant des antécédents de convulsions étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le fardeau tumoral et l'usage antérieur de docetaxel. L'enzalutamide, ou le placebo, était administré par voie orale à raison d'une dose quotidienne de 160 mg jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose réduite.

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

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression radiologique évaluée par un comité indépendant selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 modifiés (Eisenhauer 2009). Cette analyse, planifiée après la survenue de 262 événements, a été réalisée après 292. Une stratégie de tests en parallèle a été adoptée pour deux des paramètres secondaires. Le risque alpha de 5 % bilatéral a été réparti entre les deux paramètres suivants : 0,04 pour la survie globale et 0,01 pour le temps écoulé avant la progression du taux d'antigène prostatique spécifique (APS). Les autres paramètres secondaires étaient testés de façon séquentielle à un niveau de signification de 0,01, selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats, obtenus chez la population en intention de traiter, après un suivi médian de 14,4 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ARCHES (Armstrong 2019, monographie de produit Xtandi[MC])

Paramètre d'efficacité[a]	**Enzalutamide n = 574**	**Placebo n = 576**	**RRI ou différence (IC95 %) valeur p**
Survie médiane sans progression radiologique[b] selon le comité indépendant	n. a.	19,0 mois	0,39 (0,30 à 0,50) p < 0,0001[c]
Survie médiane globale	n. a.	n. a.	0,81 (0,53 à 1,25) p = 0,3361[d]
Temps médian écoulé avant la progression de l'APS	n. a.	n. a.	0,19 (0,13 à 0,26) p < 0,0001[e]
Temps médian écoulé avant l'instauration d'une nouvelle thérapie antinéoplasique	30,2 mois[f]	n. a.	0,28 (0,20 à 0,40) p < 0,0001[e]
Taux d'APS indétectable (< 0,2 μg/l)[g]	68,1 %	17,6 %	50,5 % (45,3 à 55,7) p < 0,0001[e]
Réponse tumorale objective[h]	83,1 %	63,7 %	19,3 % (10,4 à 28,2) p < 0,001[e]
Temps médian écoulé avant la détérioration des symptômes urinaires	n. a.	16,8 mois	0,88 (0,72 à 1,08) p = 0,2162[i]

APS : Antigène prostatique spécifique; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; n. a. : Non atteint; RRI : Rapport des risques instantanés

a Obtenu sur la population en intention de traiter après un suivi de 14,4 mois.
b Déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 modifiés (Eisenhauer 2009).
c Résultat statistiquement significatif, avec un seuil de signification prédéfini de 0,05.
d Résultat non statistiquement significatif, avec un seuil de signification prédéfini de 0,04.
e Résultat statistiquement significatif, avec un seuil de signification prédéfini de 0,01.
f Valeur basée sur un seul patient
g Évaluée sur 511 sujets (enzalutamide) et 506 sujets (placebo).
h Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle, déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer). Analyse réalisée sur la population évaluable, soit 177 sujets (enzalutamide) et 182 sujets (placebo)
i Résultat non statistiquement significatif, avec un seuil de signification prédéfini de 0,01.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection, de performance et d'attrition sont considérés comme faibles. L'étude comporte un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents. De plus, peu de patients ont été perdus de vue au suivi. Bien que des déviations importantes au

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

protocole aient été rapportées, celles-ci ne devraient pas avoir grandement influencé les résultats d'efficacité, car elles sont partagées assez également entre les groupes.

- Le plan statistique, bien que complexe, est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation.
- Le paramètre d'évaluation principal est un paramètre pertinent, car il permet de bien caractériser les bénéfices potentiels du nouveau médicament en limitant la contamination par les traitements subséquents.

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

- Le placebo, associé à une TPA, est jugé adéquat comme comparateur, car au début du recrutement, il s'agissait du traitement standard à ce stade de la maladie.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats, bien que l'utilisation du docetaxel était permise et que l'usage des inhibiteurs de la 5-alpha réductase n'était pas possible. Toutefois, les experts sont d'avis que les résultats peuvent être extrapolés aux patients qui n'ont pas reçu de docetaxel et qui pourraient recevoir des inhibiteurs de la 5-alpha réductase.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, d'un âge médian de 70 ans, étaient principalement atteints d'un CPSCm *de novo (*67 %) et présentaient un ECOG de 0 (78 %). Environ 63 % avaient une charge tumorale élevée, la présence de métastases osseuses seules a été observée chez 45 % des patients et l'administration antérieure de docetaxel a été relevée chez 18 % des patients.
- Selon les experts consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats démontrent que l'enzalutamide améliore de façon statistiquement significative la survie sans progression radiologique (SSPr) des hommes atteints d'un CPSCm, comparativement à un placebo. Bien que l'ampleur du gain en termes de mois ne puisse, pour l'instant, être déterminée en raison d'un nombre insuffisant d'événements survenus dans le groupe enzalutamide (16 %), la diminution de 61 % du risque de progression ou de décès est jugée importante. Ce bénéfice est également observé dans presque tous les sous-groupes prédéfinis, nonobstant le fardeau tumoral ou l'administration de docetaxel. Notons que ces analyses sont exploratoires.

Dans cette analyse, les données concernant la survie globale sont immatures (84 décès rapportés sur 342 prévus pour l'analyse finale); en effet, la survie médiane globale n'est atteinte dans aucun des groupes. Ainsi, la supériorité de l'enzalutamide sur le placebo n'est pas démontrée pour ce paramètre, car le seuil de significativité préétabli de 0,04 n'est pas atteint. Le pourcentage de patients en vie est élevé dans les deux groupes (93 % contre 92 %). Par conséquent, des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer l'ampleur du bénéfice sur la survie, notamment en termes de mois. Les traitements subséquemment administrés et le fait que les patients du groupe placebo puissent recevoir l'enzalutamide après l'analyse principale de SSPr pourraient cependant entacher les résultats. Les résultats du groupe comparateur sont ceux attendus en pratique pour tous les paramètres évalués, ce qui consolide les conclusions de l'étude.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de grades 3 ou plus sont survenus chez 24,3 % des patients traités à l'enzalutamide, comparativement à 25,6 % de ceux ayant reçu le placebo, tous deux en association avec la TPA. Le principal effet de l'enzalutamide, par rapport au placebo, est l'hypertension (3,3 % contre 1,7 %). La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est comparable dans les

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

deux groupes (7,2 % contre 5,2 %). Globalement, le profil d'innocuité de l'enzalutamide ne se distingue pas de celui de son comparateur. L'INESSS considère que l'enzalutamide est un traitement bien toléré. Les effets indésirables qu'il provoque sont connus et peuvent être pris en charge facilement.

Des analyses de la qualité de vie, de la douleur et de la fatigue, réalisées sur la population évaluable de l'étude ARCHES, ont été appréciées (Stenzl). Les questionnaires utilisés, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P), le *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF), le *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate 25* (EORTC QLQ-PR25) et le *EuroQoL 5-Dimensions, 5-Levels* (EQ-5D-5L) sont des outils validés. De plus, puisque l'étude a été réalisée à double insu, cela permet une bonne appréciation des données. Notons que près de 87 % des sujets évaluables ont répondu aux questionnaires à la semaine 73, dans les deux groupes. À la répartition aléatoire, les hommes possédaient une bonne qualité de vie, rapportaient peu de symptômes de leur maladie et présentaient de très légères limitations fonctionnelles. Il ressort notamment de ces analyses qu'au fil du temps, jusqu'à la semaine 73, les scores obtenus sur les différentes échelles indiquent que ces hauts niveaux de qualité de vie et les faibles niveaux de douleur sont demeurés stables dans les deux groupes et qu'il n'y a pas eu de différence cliniquement significative entre eux. Pour le temps écoulé avant la première détérioration cliniquement significative (TTFD) et confirmée (TTFCD), les principales différences statistiquement significatives sont en faveur de l'enzalutamide. Comparé au placébo, il a considérablement retardé le temps écoulé avant l'aggravation de la pire douleur, de la sévérité de la douleur ainsi que des symptômes digestifs, et la détérioration du bien-être émotionnel de même que du bien-être social. L'INESSS est d'avis que l'ajout de l'enzalutamide à la TPA ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients en comparaison du placebo.

L'étude ENZAMET est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et ouverte, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'enzalutamide à celles d'un anti-androgène de première génération, tous deux en association avec une TPA. Elle inclut 1 125 hommes atteints d'un CPSCm. Ceux-ci devaient avoir reçu un maximum de 12 semaines de TPA pour la maladie métastatique sensible à la castration ou un maximum de 24 mois pour un cancer de la prostate localisé. De plus, ils devaient présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. La maladie métastatique était définie par la présence aux imageries d'une lésion, osseuse ou autre. Les sujets ayant reçu un maximum de deux cycles de docetaxel étaient admissibles à l'étude, mais ceux présentant des comorbidités importantes ou étant à risque de convulsions étaient exclus.

La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le fardeau tumoral, l'usage prévu de docetaxel, l'usage d'une thérapie anti-résorptive, le score selon l'échelle *Adult Comorbidity Evaluation-27* (ACE-27) et le site géographique. L'enzalutamide était administré par voie orale à raison d'une dose quotidienne de 160 mg jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Une dose quotidienne de 80 mg était prévue pour les patients qui prenaient un inhibiteur puissant du cytochrome CYP2C8. Le bicalutamide à raison de 50 mg par jour, le nilutamide à raison de 150 mg par jour et le flutamide à raison de 250 mg trois fois par jour étaient administrés par voie orale, au choix du clinicien, pour les sujets du groupe anti-androgène de première génération. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose réduite.

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

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Trois analyses intermédiaires et une analyse finale étaient prévues au protocole. Cette analyse a été réalisée après la survenue de 245 événements sur les 470 prévus pour l'analyse finale. Le seuil de signification statistique a été établi à 0,003 pour ce paramètre. Finalement, une analyse a été faite également pour deux des paramètres secondaires, soit la survie sans progression du taux de l'APS et la survie sans progression clinique. Le seuil de significativité a été établi à 0,05. Les principaux résultats, obtenus chez la population en intention de traiter après un suivi médian de 34 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ENZAMET (Davis 2019)

Paramètre d'efficacité[a]	**Enzalutamide** **n = 563**	**Anti-androgène de première génération**[b] **n = 562**	**RRI (IC95 %), valeur p**
Survie médiane globale	n. a.	n. a.	0,67 (0,52 à 0,86) p = 0,002[c]
Survie sans progression de l'APS estimée à 36 mois[de]	67 %	37 %	0,39 (0,33 à 0,47) p < 0,001[f]
Survie sans progression clinique estimée à 36 mois[dg]	68 %	41 %	0,40 (0,33 à 0,49) p < 0,001[f]

APS : Antigène prostatique spécifique; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; n. a. : Non atteinte; RRI : Rapport des risques instantanés

a Analyse intermédiaire du paramètre principal et des paramètres secondaires clés après un suivi de 34 mois.
b Bicalutamide, nilutamide ou flutamide.
c Résultat statistiquement significatif, avec un seuil de signification prédéfini de 0,003.
d Exprimé en pourcentage de patients.
e Déterminée selon les critères *Prostate Cancer Working Group 2* (critères PCWG 2) (Scher 2008)
f Résultat statistiquement significatif, avec un seuil de signification prédéfini de 0,05
g Déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 modifiés (critères PCWG 2) (Eisenhauer 2009).

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

- Cette étude est d'un bon niveau de preuve et elle est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Le risque de biais de sélection est considéré comme faible. Cependant, des risques de biais de détection, de performance et d'attrition sont présents. L'étude comporte un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents. De plus, peu de patients ont été perdus de vue au suivi. Bien que des déviations importantes au protocole aient été rapportées, celles-ci ne devraient pas avoir grandement influencé les résultats d'efficacité. Enfin, les sujets sont bien répartis entre les groupes, à l'exception du pourcentage d'hommes ayant préalablement pris des anti-androgènes (50,6 % contre 56,2 %). Cependant, ces disparités ne devraient pas avoir influencé les résultats d'efficacité de façon significative.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier le paramètre principal.
- Le paramètre d'évaluation principal est le paramètre le plus pertinent pour évaluer l'efficacité d'un traitement en oncologie.

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

- Les anti-androgènes de première génération, associés à une TPA, sont jugés adéquats comme comparateurs, car au début du recrutement, il s'agissait d'un traitement parfois utilisé à ce stade

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

de la maladie.

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats, bien que l'utilisation du docetaxel était permise. Toutefois, les experts sont d'avis que les résultats peuvent être extrapolés à l'usage qui en serait fait au Québec.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, d'un âge médian de 69 ans, présentaient majoritairement un ECOG de 0 (72 %). Environ 52 % avaient une charge tumorale élevée, la présence de métastases osseuses a été observée chez 81 % des patients et l'administration de docetaxel a été relevée chez 43 % des patients. Le temps médian écoulé entre le diagnostic initial et la répartition aléatoire était de 2 mois dans le groupe enzalutamide contre 3 mois dans le groupe anti-androgène de première génération.
- Selon les experts cliniques consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats démontrent que l'enzalutamide prolonge la survie globale des hommes atteints d'un CPSCm, comparativement à un anti-androgène de première génération. Bien que l'ampleur du gain en termes de mois ne puisse, pour l'instant, être déterminée en raison d'un nombre insuffisant d'événements survenus dans les deux groupes, la diminution de 33 % du risque de décès est jugée cliniquement très importante. Le pourcentage de patients en vie est élevé dans chaque groupe (82 % contre 75 %). Les résultats des analyses exploratoires de sous-groupes prédéfinis semblent indiquer un bénéfice en faveur de l'enzalutamide. Pour certains, dont celui regroupant les patients avec une charge tumorale élevée et celui dans lequel ils ont reçu du docetaxel, l'intervalle de confiance inclut la valeur un. Les valeurs p ajustées du test d'interaction suggèrent une homogénéité de l'effet du traitement en faveur de l'enzalutamide, et ce, dans tous les sous-groupes.

La supériorité de l'enzalutamide sur le comparateur est démontrée pour la survie sans progression du taux d'APS et pour la survie sans progression clinique. L'ampleur du gain en termes de mois ne peut, pour l'instant, être déterminée, car un nombre insuffisant d'événements (31 % et 30 % respectivement) sont survenus dans le groupe enzalutamide, ce qui fait qu'une médiane n'a pu être estimée. Les courbes de Kaplan-Meier se séparent nettement à partir de la première évaluation de suivi et cela se maintient dans le temps. Les résultats du groupe comparateur sont ceux attendus en pratique pour tous les paramètres évalués, ce qui consolide les conclusions de l'étude.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 56 % des patients traités à l'enzalutamide comparativement à 42 % de ceux ayant reçu un anti-androgène de première génération, tous deux en association avec la TPA. Le principal effet de l'enzalutamide, par rapport au comparateur, est l'hypertension (8 % contre 4 %). La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est plus élevée dans le groupe ayant reçu l'enzalutamide (5,9 % contre 2,5 %). Des convulsions sont survenues chez sept patients (1,2 %) dans le groupe enzalutamide et aucun dans le groupe comparateur. Cet effet indésirable est connu des cliniciens et ne soulève pas d'inquiétude. L'INESSS considère que l'enzalutamide est un traitement bien toléré. Les effets indésirables qu'il provoque sont connus et peuvent être pris en charge.

Des analyses de la qualité de vie, réalisées sur la population évaluable de l'étude ENZAMET, ont été appréciées (Stockler). Les questionnaires utilisés, soit le EORTC QLQ-PR25 et le *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) sont des outils validés.

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

Notons qu'environ [redacted] % des sujets évaluables ont répondu aux questionnaires à la semaine 156, dans les deux groupes. Il ressort notamment de ces analyses qu'au fil du temps, jusqu'à la semaine 156, les scores obtenus sur les différentes échelles sont demeurés assez stables dans les deux groupes. De façon générale, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative entre les groupes. Pour le paramètre de survie sans détérioration à 3 ans, l'enzalutamide retarde de façon statistiquement significative la détérioration de la fonction physique (31 % contre 22 %; p = 0,001), de la fonction cognitive (33 % contre 21 %; p = 0,0003) ainsi que de la qualité de vie et de la santé globale (32 % contre 18 %; p < 0,0001). L'INESSS est d'avis que l'ajout de l'enzalutamide à la TPA ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.

Comparaison avec le docetaxel et l'apalutamide

Aucune étude de phase III ne compare directement l'efficacité de l'enzalutamide à celle d'une chimiothérapie à base de docetaxel ou à celle de l'apalutamide administrée pour le CPSCm. Par conséquent, une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée, réalisée par le fabricant, a été appréciée. L'objectif de cette MAenR est de comparer notamment l'enzalutamide à l'apalutamide et au docetaxel pour traiter les patients atteints d'un CPSCm. Les principaux paramètres d'évaluation retenus sont la survie sans progression radiologique et la survie globale. L'innocuité n'a pas été évaluée dans cette comparaison indirecte.

L'appréciation par l'INESSS de cette méta-analyse est la suivante :

- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes, qui sont majoritairement des études à répartition aléatoire et à double insu.
- Le plan statistique est bien défini.
- Plusieurs analyses de sensibilité ont été effectuées, ce qui a été jugé adéquat.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont pertinents et des analyses de sous-groupes ont été réalisées.
- L'ampleur des intervalles de crédibilité, notamment pour les paramètres d'évaluation d'intérêt, illustre la fiabilité des résultats obtenus.
- Un certain degré d'hétérogénéité a été noté pour certaines études incluses en ce qui a trait entre autres au statut fonctionnel selon l'ECOG et au fardeau tumoral.

Les résultats indiquent que l'enzalutamide a un avantage statistiquement significatif de survie sans progression radiologique comparé au docetaxel pour l'ensemble des patients atteints d'un CPSCm. Cependant, l'enzalutamide ne se distingue pas de l'apalutamide sur ce paramètre d'évaluation. L'effet de l'enzalutamide sur la survie globale est similaire à celui du docetaxel et de l'apalutamide.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu une lettre de l'association québécoise PROCURE au cours de l'évaluation de l'enzalutamide. Les éléments mentionnés proviennent de cette correspondance.

Le CPSCm entraîne, chez les hommes qui en sont atteints, des impacts importants dans de nombreuses sphères de leur vie. Sur le plan physique, ils peuvent présenter des troubles urinaires, de la dysfonction érectile, des problèmes intestinaux et des douleurs, pour n'en nommer que quelques-uns. De plus, l'anxiété, la dépression, la perte d'estime de soi sont parmi les principaux impacts psychologiques de cette maladie. Ils témoignent également des effets indésirables liés à l'hormonothérapie, comme la

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

gynécomastie, les bouffées de chaleur, le gain pondéral et la perte de libido. Pour certains, s'ajoutent à cela les effets physiques liés aux traitements de radiothérapie et aux interventions chirurgicales qu'ils ont subis. Leur entourage, conjoint(e), enfants, amis et famille, est également affecté par cette maladie; et en subit les conséquences à son tour et éprouve souvent de l'anxiété et de la peur. Pour certains hommes, les traitements actuels comme la chimiothérapie, qui a des effets indésirables importants, ne peuvent être envisagés à cause de leur état général précaire. Pour d'autres, ils sont synonymes de séquelles invalidantes. Ainsi, un important besoin d'autres alternatives de traitement est observé. Les patients veulent avoir accès à des traitements faciles à tolérer, pouvant être pris à domicile et, surtout, leur permettant de maintenir une belle qualité de vie afin de continuer à remplir leurs obligations familiales et à poursuivre leurs activités quotidiennes. Les hommes souhaitent également que ces traitements retardent la progression de leur cancer, par exemple l'apparition de nouvelles métastases, l'augmentation du taux d'APS et le recours à la chimiothérapie, et, surtout, qu'ils prolongent leur vie. L'enzalutamide répond donc au besoin thérapeutique ressenti.

Perspective du clinicien

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

Les cliniciens mentionnent que le traitement standard offert aux patients atteints d'un CPSCm est une TPA. Ils précisent toutefois que, même si la plupart des patients répondent bien à la castration initialement, la maladie va généralement y devenir résistante dans un délai de moins de deux ans. Quelques traitements avérés efficaces, notamment le docetaxel, l'abiratérone et l'apalutamide, peuvent être ajoutés à la TPA afin de retarder la progression de la maladie. Ils font remarquer que la toxicité du docetaxel n'est pas négligeable et que peu de patients sont en mesure de le recevoir en raison de leur état de santé général. Notons que son usage varie selon les centres hospitaliers. Ils soulignent aussi que l'abiratérone et l'apalutamide, bien que commercialisés au Canada, ne sont actuellement pas inscrits sur les listes des médicaments du Québec pour cette indication, mais les patients peuvent parfois se les faire rembourser par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, ce qui peut causer des iniquités entre eux. Aussi de nouveaux traitements sont-ils nécessaires. Les cliniciens sont d'avis que les résultats des études ARCHES et ENZAMET démontrent que l'enzalutamide retarde de façon cliniquement significative la progression de la maladie et prolonge la survie des patients, même si, pour l'instant, il leur est impossible d'estimer l'ampleur du bénéfice en termes de mois. Les cliniciens font remarquer que ce traitement est efficace chez tous les patients, nonobstant leur fardeau tumoral. Ils insistent également sur le fait que l'enzalutamide est très bien toléré et que sa toxicité est beaucoup moins importante que celle du docetaxel. De plus, selon eux, l'enzalutamide possède une efficacité et une innocuité comparables à celles de l'apalutamide. Ces éléments font qu'il pourra, selon eux, être prescrit à la majorité des patients atteints d'un CPSCm.

Bien que l'utilisation du docetaxel ait été permise dans les études ARCHES et ENZAMET, les données disponibles n'étayent pas l'utilisation combinée du docetaxel et de l'enzalutamide associée à la TPA pour le traitement des patients atteints d'un CPSCm. Les cliniciens estiment qu'en l'absence de bénéfices de survie globale, une triple thérapie ne devrait pas être utilisée actuellement.

Il est également mentionné que la durée d'exposition à la TPA avant l'administration de l'enzalutamide devrait être contrôlée pour s'assurer que la maladie n'est pas réfractaire à la castration. Par souci de

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

concordance avec les critères de remboursement proposés de l'apalutamide (Erleada[MC]), les cliniciens estiment raisonnable que les patients ne doivent pas avoir reçu plus de six mois de TPA pour le traitement du CPSCm ni plus de trois ans de TPA pour un cancer de la prostate localisé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription et du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'enzalutamide est démontrée pour le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm).

Motifs de la position unanime

- Les résultats des études ARCHES et ENZAMET, de haut niveau de preuve et de bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'enzalutamide.
- L'enzalutamide améliore de façon cliniquement significative la survie sans progression radiologique et la survie globale des patients, par rapport au placebo ou aux anti-androgènes de première génération.
- L'enzalutamide est bien toléré. Sa toxicité est moins importante que celle de la chimiothérapie. Les effets indésirables qu'il provoque peuvent être pris en charge adéquatement.
- L'enzalutamide ne semble pas provoquer de détérioration de la qualité de vie des patients.
- Même si l'enzalutamide ne semble pas améliorer la survie globale par rapport au docetaxel, il en améliore la survie sans progression radiologique.
- Les données disponibles n'appuient pas l'utilisation combinée du docetaxel et de l'enzalutamide associée à la TPA pour cette indication.
- L'enzalutamide représente une option thérapeutique supplémentaire qui pourrait répondre à un besoin clinique chez les patients atteints d'un CPSCm.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé d'enzalutamide de 40 mg est de 28,35 $. Le coût mensuel de traitement, à la dose de 160 mg une fois par jour, est de 3 401 $. Ce coût est plus élevé que celui du docetaxel (59 $ par cycle de 21 jours, pour un maximum de 6 cycles, soit 356 $). À noter qu'aux coûts de ces thérapies s'ajoute celui de la TPA, qui est administrée de manière continue.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'enzalutamide en ajout à la TPA, comparativement à la TPA seule, au docetaxel en ajout à la TPA, à l'apalutamide en ajout à la TPA et à l'abiratérone en ajout à la TPA, et ce, pour le traitement des patients atteints d'un CPSCm. L'INESSS ne retient toutefois que la TPA administrée seule ainsi que le docetaxel en ajout à la TPA en guise de comparateurs pour l'analyse coût-utilité, étant donné que l'apalutamide et l'abiratérone ne sont pas inscrits sur les listes pour cette indication. Cette analyse :

- se base sur un modèle de transition d'états de santé (Markov) aux trois états suivants : la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie (état lui-même sous-divisé en trois intentions de traitements) et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 15 ans;

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

- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité des études ARCHES, ENZAMET et de la MAenR soumise. Les données d'efficacité sont extrapolées à l'aide de distributions paramétriques;
- intègre des valeurs d'utilité provenant des données des questionnaires EQ-5D des études ARCHES et AFFIRM. Des décréments d'utilité sont appliqués pour prendre en compte les effets indésirables;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont notamment inclus les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, des visites et suivis médicaux, des traitements subséquents, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, des soins de fin de vie et les coûts liés aux pertes de productivité des patients et de leurs proches aidants.

Selon le fabricant, le RCUI de l'enzalutamide en ajout à la TPA, comparativement à la TPA seule, 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] à [redacted] $/QALY gagné. De plus, le RCUI de l'enzalutamide en ajout à la TPA, comparativement au docetaxel en ajout à la TPA, est de [redacted] $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné.

Par ailleurs, la probabilité que le RCUI de l'enzalutamide en ajout à la TPA soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est respectivement de [redacted] % et [redacted] %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable. Parmi les traitements inscrits sur les listes des médicaments, l'INESSS accorde un poids plus élevé à la comparaison contre la TPA seule que celle contre le docetaxel, en se basant sur l'avis des experts consultés quant à sa plus faible fréquence d'utilisation et ses particularités qui n'en font pas un traitement qu'il serait possible d'administrer à l'ensemble des patients. Les éléments susceptibles d'avoir un impact sur l'estimation du RCUI ont été relevés et les modifications suivantes ont été apportées :

- Survie globale :
  - Comparativement à la TPA seule, l'extrapolation à long terme des données de survie globale faite par le fabricant a été jugée surestimée. Bien que l'immaturité des données ne permette pas de quantifier précisément le bénéfice, la survie globale médiane anticipée de [redacted] années (non actualisée) et le fait que [redacted] % des patients seraient encore en vie 15 ans après le début d'un traitement à l'enzalutamide sont des éléments qui ont été considérés comme peu réalistes. Aucune autre distribution paramétrique (à l'exception de celle de type *gompertz*, dont les résultats n'ont pas été jugés plausibles) permettait d'obtenir une extrapolation plus conservatrice que celle retenue par le fabricant. Afin de remédier à cette situation, le RRI de la survie globale de la MAenR a été utilisé afin de quantifier l'ampleur du gain de survie globale comparativement à l'extrapolation effectuée de la TPA seule.
  - Comparativement au docetaxel, les données de la MAenR soumise par le fabricant, ainsi que d'autres analyses indirectes répertoriées par l'INESSS, n'ont pas pu démontrer de différence statistiquement significative entre le docetaxel et l'enzalutamide sur ce paramètre. La différence de survie globale entre l'enzalutamide et le docetaxel a par conséquent été retirée dans l'analyse de l'INESSS et une survie globale similaire est donc présumée.
- Coûts de traitement : Le coût du docetaxel considéré par le fabricant est plus élevé que celui déboursé par les établissements de santé au Québec. À partir des contrats actuellement en vigueur du regroupement d'achat des établissements de la région de Montréal, le coût du docetaxel a donc été ajusté par l'INESSS.

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

- Traitements subséquents : De manière globale, les experts consultés par l'INESSS étaient en accord avec les hypothèses mises de l'avant quant aux traitements subséquents susceptibles d'être administrés au Québec, malgré un niveau d'incertitude important étant donné que la structure du modèle fait état de trois intentions. L'INESSS adhère à l'hypothèse principale selon laquelle l'abiratérone et l'enzalutamide ne sont pas administrés à la progression après un traitement à l'enzalutamide. Il a toutefois ajusté à la baisse les pourcentages d'utilisation du cabazitaxel qui ont été jugés surestimés. De plus, pour le groupe recevant la TPA seule, les durées de traitement à l'abiratérone et à l'enzalutamide en première intention de traitement subséquent ont été ajustées en fonction des évaluations antérieures de l'INESSS (Xtandi[MC] et Erleada[MC]). Celles-ci correspondent à la durée de survie sans progression observée dans les études pivots de ces traitements en CPRCm.
- Valeurs d'utilité : Les données utilisées par le fabricant, provenant des études ARCHES et AFFIRM, semblent adéquates afin de tenir compte de la valorisation des préférences pour les états de santé. De la même manière que le fabricant l'a effectué, l'INESSS a exploré en analyse de sensibilité des valeurs d'utilité provenant d'une analyse coût-utilité canadienne publiée (Beca 2019), laquelle porte sur l'efficience du docetaxel avec la TPA comparativement à la TPA seule dans le traitement du CPSCm.
- Survie sans progression : Afin de capturer l'incertitude sur l'extrapolation à long terme, une distribution paramétrique alternative de survie sans progression a été utilisée par l'INESSS en guise d'analyse de sensibilité. Celle-ci a pour effet d'augmenter légèrement le gain de survie sans progression et la durée de traitement de l'enzalutamide, comparativement au scénario de base.

Des limites importantes à l'analyse ont toutefois été relevées. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- L'extrapolation de l'efficacité sur la survie globale a été effectuée à partir des données combinées d'ARCHES et du sous-groupe de patients qui n'ont pas eu de docetaxel concomitant dans l'étude ENZAMET. Cette approche soulève notamment deux limites :
  - Le fait de retenir seulement le sous-groupe sans docetaxel est jugé adéquat afin de représenter plus justement la pratique clinique attendue. Toutefois, cela comporte un biais potentiel de sélection des patients, puisque l'étude ENZAMET est une étude ouverte et le choix de donner du docetaxel en plus du traitement était laissé aux investigateurs. Selon les experts consultés par l'INESSS, les patients qui ont été sélectionnés par les investigateurs pour recevoir le docetaxel avaient probablement une maladie plus agressive. Ce biais aurait le potentiel de surestimer les bénéfices de l'enzalutamide.
  - Elle nécessite d'émettre l'hypothèse voulant que les anti-androgènes de première génération (comparateurs à l'enzalutamide de l'étude ENZAMET, en association avec la TPA) exercent les mêmes effets sur la survie globale que la TPA seule, et ce, en citant la méta-analyse de Rashid (2020). Bien que cela soit jugé acceptable, cette hypothèse pourrait avoir malgré tout tendance à surestimer les bénéfices de la TPA seule et, donc, de sous-estimer ceux de l'enzalutamide par rapport à celle-ci. Par ailleurs, le scénario utilisant des données d'ARCHES seulement n'a pas été jugé adéquat puisque la survie globale repose toujours sur un nombre d'observations insuffisant pour étayer un bénéfice statistiquement significatif
- L'analyse coût-utilité utilise les résultats d'efficacité des études ARCHES et ENZAMET pour déterminer l'efficacité (survie sans progression et survie globale) sur un horizon temporel de 15 ans. Or, les résultats de ces études sont immatures. Dans l'étude ARCHES, au moment du suivi médian de 14,4 mois, 76,5 % des patients du groupe enzalutamide avec TPA et 58,0 % de ceux du groupe TPA seule recevaient encore leur traitement. Dans ces deux études, la survie globale médiane

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

n'avait été atteinte dans aucun des groupes. Il existe donc une incertitude importante quant à l'utilisation des données de survie rapportées à ce jour pour extrapoler l'efficacité à long terme de l'enzalutamide.

- L'extrapolation de la survie globale du groupe TPA seule a été jugée surestimée. Le modèle pharmacoéconomique du fabricant fait état d'une survie globale médiane non actualisée de [redacted] années. Or, selon des données cliniques publiées, notamment l'étude CHAARTED (Sweeney) et l'avis des experts, celle-ci serait inférieure à cette valeur et se situerait plutôt autour de 3,5 à 4 années. Cet élément n'a toutefois pas pu être modulé dans l'analyse du fabricant; aucune distribution paramétrique ne permettait une extrapolation adéquate plus conservatrice. L'impact sur les résultats est inconnu.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'enzalutamide, en ajout à la TPA, à la TPA seule pour le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Survie globale	1,46	1,24	142 169	114 446
2. Coûts de traitement	2,50	2,01	178 766	89 111
3. Traitements subséquents	2,50	2,01	179 957	89 715
4. Valeurs d'utilité	2,50	2,27	178 515	78 771
5. Survie sans progression	2,48	2,01	198 806	98 885
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3	1,46	1,24	146 043	117 581[b]
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+3+4	1,46	1,42	146 141	102 733
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+5	1,46	1,24	164 936	132 986
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le ratio soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

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

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

b La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le RCUI, selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux (MSSS), est de 119 093 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable de l'enzalutamide en ajout à la TPA comparativement à la TPA seule est de 117 581 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il pourrait varier de 102 733 à 132 986 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de 0 %.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'enzalutamide au docetaxel, tous deux en ajout à la TPA, pour le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1. Survie globale	0,00	0,13	110 740	824 458
2. Coûts de traitement	1,67	1,35	172 894	128 194
3. Traitements subséquents	1,68	1,35	169 301	125 700
4. Valeurs d'utilité	1,68	1,53	168 652	110 400
5. Survie sans progression	1,66	1,34	191 788	143 220
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3	0,00	0,13	117 726	885 790[b]
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+3+4	0,00	0,19	117 830	634 446
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+5	0,00	0,10	143 658	1 377 841
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le ratio soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

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

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

b La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le RCUI, selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux (MSSS), est de 898 794 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable de l'enzalutamide en ajout à la TPA comparativement au docetaxel en ajout à la TPA est de 885 790 $/QALY gagné.

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

Analyse d'impact budgétaire

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

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS	
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT			
Nombre de cas prévalents du cancer de la prostate, au Canada (prévalence sur 2 ans, en 2009)	s. o.	46 295	
Nombre de cas incidents du cancer de la prostate, annuellement au Canada (2020)	[redacted]	s. o.	
Nombre de cas incidents attendus du cancer de la prostate, annuellement au Québec (2020)	s. o.	4 400	
Proportion de cas au Québec (lorsqu'applicable)	[redacted] %	22,5 %	
Proportion de ces patients avec un CPSCm	[redacted] %	s. o.	
Proportion de patients avec un cancer de la prostate *de novo* métastatique (CPSCm au diagnostic)	s. o.	4 %	
Proportion de patients avec un cancer de la prostate localisé qui progresse annuellement vers un stade métastatique	s. o.	0,4 %	
Pourcentage des cas de CPSCm qui sont traités par TPA	s. o.	88 %	
Pourcentage de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments	[redacted] %	76 %	
Nombre de personnes à traiter (sur 3 ans)[a]	[redacted], [redacted] et [redacted]	351, 503 et 657	
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS			
Parts de marché moyennes sur 3 ans[a]			
▪ Apalutamide en association avec la TPA	[redacted] %	20 %[b]	
▪ Abiratérone en association avec la TPA	[redacted] %	25 %[b]	
▪ Docetaxel en association avec la TPA	[redacted] %	35 %	
▪ TPA seule	[redacted] %	20 %	
Parts de marché de l'enzalutamide en association avec la TPA (sur 3 ans)[a]	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	70 %, 72,5 % et 75 %	
Provenance des parts de marché en moyenne sur 3 ans[a]			
▪ Apalutamide en association avec la TPA	[redacted] %	28 %	
▪ Abiratérone en association avec la TPA	[redacted] %	34 %	
▪ Docetaxel en association avec la TPA	[redacted] %	24 %	
▪ TPA seule	[redacted] %	14 %	
COÛTS DES TRAITEMENTS			
Coût moyen de traitement par patient sur 3 ans[a]		Sans P.E.[c]	Avec P.E.[d]
▪ Apalutamide en association avec la TPA	[redacted] $	8 501 $	109 544 $
▪ Abiratérone en association avec la TPA	[redacted] $	8 501 $	109 505 $
▪ Docetaxel en association avec la TPA	[redacted] $	10 876 $	10 876 $
▪ Enzalutamide en association avec la TPA	[redacted] $	109 544 $	109 544 $
▪ TPA seule	[redacted] $	8 501 $	8 501 $

CPSCm : Cancer de la prostate métastatique sensible à la castration; P.E. : Mesure du patient d'exception de la RAMQ; s. o. : Sans objet; TPA : Thérapie de privation androgénique.

a Les valeurs du fabricant pour ces paramètres ont été calculées par l'INESSS à partir des données de son analyse.

b Il est estimé que l'apalutamide et l'abiratérone détiendraient ensemble environ 45 % du marché, mais ces molécules sont remboursées par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, n'étant pas inscrites sur les listes pour l'indication à l'étude. Advenant l'inscription de l'enzalutamide, le remboursement dans le cadre de cette mesure ne sera plus autorisé pour tout nouveau patient.

c Lorsque le remboursement de l'apalutamide et de l'abiratérone par la mesure du patient d'exception de la RAMQ n'est pas pris en compte (scénario principal), leurs coûts sont retirés de l'analyse.

d Lorsque le remboursement de l'apalutamide et de l'abiratérone par la mesure du patient d'exception de la RAMQ est pris en compte (scénario alternatif), leurs coûts sont inclus dans l'analyse.

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

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable. L'Institut a toutefois préféré effectuer sa propre analyse d'impact budgétaire considérant les lacunes quant à l'estimation du nombre de patients à traiter. Les éléments qui ont le plus d'effet sur les résultats sont les suivants :

- Nombre de personnes à traiter :
  - Nombre de cas de cancer de la prostate : Dans l'analyse du fabricant, le nombre de cas incidents annuels constitue la population considérée aux fins des calculs. Étant donné qu'il n'y a aucun anti-androgène de seconde génération inscrit actuellement sur les listes, et en concordance avec l'analyse d'impact budgétaire de l'apalutamide en CPSCm (INESSS 2020), l'INESSS a retenu une approche différente. Il a considéré le nombre de cas prévalents sur deux ans (Statistiques canadiennes sur le cancer 2017) à l'année 1 pour estimer le nombre de patients avec un cancer de la prostate *de novo* métastatique et aux années 1 à 3 pour estimer le nombre de patients avec un cancer de la prostate localisé qui progressent vers un stade métastatique. De plus, le nombre de cas incidents annuels (Brenner) a été considéré aux années 2 et 3 pour le nombre de patients avec un cancer de la prostate *de novo* métastatique.
  - Proportion de patients avec un cancer de la prostate *de novo* métastatique (CPSCm au diagnostic) : Le fabricant a retenu un pourcentage ([redacted] %) tiré de la documentation scientifique pour calculer le nombre de patients CPSCm totaux. Cependant, après validation de la référence fournie, cette valeur fait plutôt référence au nombre de cas incidents de cancer de la prostate qui sont au stade IV, ce qui est plus large que l'indication évaluée. L'INESSS a quant à lui retenu la valeur (4 %) provenant de la publication de Mosillo (2018) pour calculer spécifiquement le nombre de patients atteints d'un CPSCm au diagnostic. De plus, en analyse de sensibilité, une valeur plus élevée (5 %) a été utilisée, selon l'avis des experts consultés.
  - Proportion de patients avec un cancer de la prostate localisé qui progresse annuellement vers un stade métastatique : Bien que la majorité des CPSCm soit d'emblée métastatique (*de novo*), certains peuvent avoir évolué d'une forme localisée vers un stade métastatique. Afin de documenter cette proportion, l'INESSS s'est servi de plusieurs publications scientifiques (Makarov 2008, Ost 2014, Pound 1999, Zelefsky 2010) et il en a extrapolé des taux de progression. Bien qu'il existe une incertitude sur ce paramètre, un taux annuel de 0,4 % a été retenu. En analyse de sensibilité, une valeur plus élevée (1 %) a été utilisée. Des validations additionnelles ont été effectuées sur ce paramètre, notamment en analysant la répartition des patients des études ARCHES et TITAN (Agarwal 2019) selon le statut métastatique (ou non) au diagnostic initial de la maladie. Cela a confirmé les proportions retenues.
  - Pourcentage de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments : L'INESSS a utilisé le pourcentage rapporté dans l'analyse d'impact budgétaire de l'apalutamide en CPSCm (INESSS 2020). Cela concorde avec les données de la RAMQ correspondant à l'âge moyen des patients des études ARCHES et ENZAMET.

  Bref, l'impact combiné de ces modifications diminue de façon significative le nombre de personnes à traiter, en comparaison de l'analyse du fabricant.

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

- Parts de marché de l'enzalutamide en association avec la TPA : Celles anticipées par le fabricant ont été jugées sous-estimées. En effet, selon les experts consultés et en prenant en compte l'absence de traitement inscrit sur les listes (à l'exception du docetaxel), il est attendu que la plupart des patients reçoivent l'enzalutamide en raison de son efficacité démontrée et de son profil d'innocuité jugé peu défavorable. Ainsi, il est supposé que l'enzalutamide sera administré à 100 % des patients qui, autrement, auraient commencé un traitement à l'abiratérone ou à l'apalutamide (par la mesure de patient d'exception de la RAMQ), 50 % de ceux avec le docetaxel et 50 % de ceux avec la TPA seule. En d'autres termes, l'enzalutamide en ajout à la TPA sera utilisé chez 70 %, 72,5 % et 75 % des personnes à traiter au cours des trois prochaines années. Cela a un effet à la hausse sur les résultats de l'impact budgétaire.

Cette analyse comporte toutefois une limite. L'usage des traitements subséquents n'a pas été considéré par le fabricant. L'impact budgétaire net estimé sur le budget de la RAMQ pourrait donc être de moindre ampleur. Bien que la durée de traitement avant la progression soit longue dans le traitement du CPSCm, des coûts d'acquisition liés à la diminution du recours à des traitements subséquents onéreux, tels que l'abiratérone ou l'enzalutamide après un traitement à l'enzalutamide, pourrait se constater chez certains patients à l'horizon de trois ans couverts par cette analyse. L'INESSS a essayé de quantifier ces coûts en proposant une analyse de sensibilité supplémentaire de l'impact budgétaire net qui considère la diminution du recours à l'enzalutamide et à l'abiratérone en traitement subséquent, car ceux-ci ne seraient pas autorisés à la suite d'un traitement avec l'enzalutamide en CPSCm.

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

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Xtandi[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement du cancer de la prostate sensible à la castration métastatique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	4 789 932 $	10 790 604 $	13 076 931 $	28 657 467 $
Nombre de personnes	246	355	470	470[b]
IMPACT NET[b]				
RAMQ[c]	4 888 793 $	11 154 876 $	13 746 597 $	29 790 266 $
Établissements[d]	-11 036 $	-15 664 $	-9 434 $	-36 134 $
Total	4 877 757 $	11 139 212 $	13 737 163 $	29 754 132 $
Analyses de sensibilité	Considérant les traitements subséquents[e]			22 685 673 $
	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[f]			26 770 791 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[g]			42 397 189 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle 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 économies calculées pour les établissements de santé s'expliquent par une diminution de l'utilisation du docetaxel au profit de l'enzalutamide.
e Ce résultat fait état de l'impact budgétaire net lorsqu'on considère la diminution du recours à l'enzalutamide et à l'abiratérone en traitement subséquent.
f Les estimations sont réalisées en considérant des parts de marchés de 10 % plus faibles pour l'enzalutamide (63 %, 65,3 % et 67,5 %).
g Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un plus grand nombre de patients à traiter en utilisant des valeurs plus élevées pour les paramètres suivants : proportion de patients avec un cancer de la prostate *de novo* métastatique (5 %) et proportion de patients avec un cancer de la prostate localisé qui progresse annuellement vers un stade métastatique (1 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 29,8 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout de cette indication à l'enzalutamide. Il est présumé que 470 patients seraient traités au cours de cette période.

Pour le scénario alternatif, dans lequel l'INESSS prend en compte le remboursement de l'apalutamide et de l'abiratérone par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, l'impact budgétaire net est estimé à 7 M$ sur trois ans. Ce scénario additionnel est basé sur deux éléments principaux en comparaison du résultat de l'impact budgétaire net rapporté au paragraphe précédent. Tout d'abord, les coûts assumés par la RAMQ pour l'abiratérone et l'apalutamide par le biais de sa mesure du patient d'exception sont inclus dans le calcul. De plus, le nombre de personnes à traiter est réduit en considérant que tous les patients prévalents (approximativement 200) sont présumés être actuellement tous traités par ces médicaments qui sont déjà remboursés par la mesure du patient d'exception.

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

L'ajout d'une indication reconnue à l'enzalutamide, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 9,9 M$ pour le traitement de 357 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout de l'indication pour le traitement du CPSCm à ce médicament.

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

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue à l'enzalutamide – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 9 918 044 $

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du cancer de la prostate sensible à la castration métastatique	27 782 $ en coût additionnel moyen par patient-année	357 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 $/heure	119 495 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 $/place	133 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	132 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 $/jour	41 154 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Xtandi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm), 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

- Des gains de survie sans progression et de survie globale d'ampleur cliniquement significative ont été observés par rapport au placebo ou aux anti-androgènes de première génération.
- La toxicité de l'enzalutamide est faible et il n'altère pas la qualité de vie des patients par rapport au placebo ou aux anti-androgènes de première génération.
- Comparé au docetaxel, l'enzalutamide améliore la survie sans progression radiologique et il est aussi considéré comme mieux toléré que ce dernier.
- L'enzalutamide est une option thérapeutique supplémentaire qui pourrait répondre à un besoin de santé important chez les patients atteints d'un CPSCm.
- Comparativement à la thérapie de privation androgénique seule, le ratio coût-utilité incrémental de l'enzalutamide en ajout à la thérapie de privation androgénique est estimé à 117 581 $/QALY gagné. Comparativement au docetaxel en ajout à la thérapie de privation androgénique, il serait de 885 790 $/QALY gagné. L'enzalutamide est donc jugé non efficient pour cette indication, sur la base de ces résultats jugés trop élevés.
- L'ajout d'une indication reconnue à l'enzalutamide engendrerait des coûts supplémentaires de 29,8 M$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années. Toutefois, en considérant le remboursement de l'abiratérone et de l'apalutamide pour plusieurs patients par le biais de la mesure du patient d'exception de la RAMQ, les coûts supplémentaires associés à cet ajout d'indication à l'enzalutamide seraient plutôt de 7 M$.

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

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'apalutamide a fait l'objet d'une recommandation de l'INESSS pour la même indication (INESSS 2020). Advenant son inscription, cette molécule deviendrait le meilleur comparateur de l'enzalutamide. Sur la base de la méta-analyse en réseau non publiée soumise par le fabricant ainsi que d'autres relevées dans la documentation scientifique par l'INESSS, l'enzalutamide et l'apalutamide seraient comparables en termes d'efficacité et d'innocuité. Les experts consultés par l'INESSS appuient également cette conclusion. Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts est donc retenue. Sur la base d'un coût de traitement identique des deux molécules, il n'y a pas une des deux molécules qui est plus efficiente. En ce qui concerne l'impact budgétaire, le marché se répartirait entre ces deux molécules de la même classe. Ainsi, advenant leur remboursement simultané pour cette indication, il est attendu que l'impact budgétaire total net combiné ne serait pas supérieur à celui qui est rapporté dans cet avis.
- À partir des analyses soumises, chaque baisse de 1 % du prix de l'enzalutamide réduit le RCUI de l'enzalutamide en ajout à la TPA d'environ 1 500 $/QALY gagné comparativement à la TPA seule, et d'environ 13 100 $/QALY gagné comparativement au docetaxel en ajout à la TPA. En ce qui a trait à son incidence budgétaire net sur trois ans (scénario principal), il serait quant à lui réduit de 286 575 $.
- Il convient de noter que certaines analyses effectuées dans le cadre de cet avis l'ont été de manière plus exhaustive et précise que celles présentées dans l'avis de l'apalutamide (INESSS 2020) :
  - L'impact de la diminution du recours à des traitements subséquents onéreux dans l'analyse d'impact budgétaire n'a pas été quantifié dans l'avis de l'apalutamide. Ce qui a été calculé dans le présent avis serait aussi applicable à l'apalutamide;
  - Pour le scénario alternatif de l'analyse d'impact budgétaire, dans lequel il y a une prise en compte du remboursement de l'apalutamide et de l'abiratérone par la mesure du patient d'exception de la RAMQ pour le traitement du CPSCm, une réduction du nombre de patients à traiter (considérant que tous les patients prévalents sont présumés actuellement tous traités) n'a pas été effectuée dans l'avis de l'apalutamide. Cela explique les résultats différents, soit 11 M$ dans l'avis portant sur l'évaluation de l'apalutamide et 7 M$ dans le présent avis;
  - Le calcul de l'impact de la baisse de 1 % du prix sur le résultat de l'analyse d'impact budgétaire (section « Information complémentaire à la recommandation ») a été calculé sur le coût total de traitement, incluant celui de la TPA, dans l'avis portant sur l'évaluation de l'apalutamide et sur le coût de l'enzalutamide seulement dans le présent avis.

Erleada[MC] – Cancer de la prostate

Afin d'accroître la concordance avec l'indication de paiement proposée pour l'enzalutamide, l'INESSS recommande de modifier l'indication de paiement transmise en mai 2020 pour l'apalutamide (décision du ministre de surseoir, 2020-07-08). L'indication reconnue deviendrait la suivante :

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

- **en association avec une thérapie de privation androgénique (TPA)**, pour le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1 :

  - n'ayant pas reçu de **TPA** ~~thérapie par privation androgénique~~ pendant plus de 3 ans pour le traitement d'un cancer de la prostate localisé;
    ou
  - n'ayant pas reçu de **TPA** ~~thérapie par privation androgénique~~ pendant plus de 6 mois pour le traitement d'un cancer de la prostate métastatique.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

  Il est à noter que l'apalutamide n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un inhibiteur de la synthèse des androgènes ou un inhibiteur du récepteur des androgènes de seconde génération s'ils ont été administrés pour le traitement du cancer de la prostate.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, et coll.** Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2019;20(11):1518-30.
- **Aly A, Mullins CD, Hussain A.** Understanding heterogeneity of treatment effect in prostate cancer. Curr Opin Oncol 2015;27(3):209-16.
- **Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et coll.** ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 2019;37(32):2974-86.
- **Astellas Pharma Canada, Inc.** Monographie de produit de Xtandi[MC]. Markham, Ontario; 1er juin 2020.
- **Beca J, Majeed H, Chan KKW, et coll.** Cost-effectiveness of docetaxel in high-volume hormone-sensitive metastatic prostate cancer. Can Urol Assoc J 2019;13(12):396-403.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ 2020;192:E199-205.
- **Cattrini C, Castro E, Lozano R, et coll.** Current treatment options for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Cancers (Basel) 2019;11(9).pii:E1355
- **Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et coll.** Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2019;381(1):13-24.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**. Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Crona DJ, Whang YE.** Androgen receptor-dependent and -independent mechanisms involved in prostate cancer therapy resistance. Cancers 2017;9(6):67.
- **Damodaran S, Kyriakopoulos CE, Jarrard DF.** Newly diagnosed metastatic prostate cancer: has the paradigm changed? Urol Clin North Am 2017;44(4):611-21.
- **Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et coll.** Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2019;381(2):121-31.
- **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.

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

- **Fizazi K, Tran N, FeinL, et coll.** Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(5):686-700.
- **Gravis G, Salem N, Walz J.** [Metastatic hormone-sensitive prostate cancer]. Bull Cancer 2015;102(1):57-64.
- **Huang Y, Jiang X, Liang X, et coll.** Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer. Oncol Lett 2018;15(5):6063-76.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Erleada[MC] – Cancer de la prostate. Québec. Qc: INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2020/Erleada_2020_05.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Xtandi[MC] – Cancer de la prostate. Québec. Qc: INESSS;2016. Disponible à : www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2016/Xtandi_2016_02_cav.pdf
- **Kinsey EN, Zhang T, Armstrong AJ.** Metastatic Hormone-sensitive prostate cancer. A review of the current treatment landscape. Cancer J 2020; 26: 64-75.
- **Makarov, DV, Humphreys EB, Mangold LA, et coll.** The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. J Urol 2008;179(1):156–62.
- **Mosillo C, Iacovelli R, Ciccarese C, et coll.** De novo metastatic castration sensitive prostate cancer: State of art and future perspectives. Cancer Treat Rev 2018;70: 67-74.
- **National Cancer Institute (NCI).** SEER Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html
- **Ost P, Decaestecker K, Lambert B, et coll.** Prognostic factors influencing prostate cancer-specific survival in non-castrate patients with metastatic prostate cancer. Prostate 2014;74(3):297-305.
- **Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et coll.** Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999;281(17):1591-7.
- **Rashid M, Ramesh M, Shamshavali K, et coll.** Efficacy and safety of non-steroidal anti-androgens in patients with metastatic prostate cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. Rev Recent Clin Trials 2020;15(1):34-47.
- **Scher HI, Halabi S, Tannock I, et coll.** Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol 2008;26:1148-59.
- **Sharifi N, Dahut WL, Steinberg SM, et coll.** A retrospective study of the time to clinical endpoints for advanced prostate cancer. BJU Int 2005;96(7):985-9.
- **Stenzl A, Dunshee C, De Giorgi U, et coll.** Effect of enzalutamide plus androgen deprivation therapy on health-related quality of life in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: an analysis of the ARCHES randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Eur Urol 2020;S0302-2838(20)30194-9.
- **Stockler M, Martin A, Dhillon H, et coll.** Health-related quality of life (HRQL) in a randomized phase 3 trial of enzalutamide with standard first line therapy for metastatic, hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). Ann Oncol 2019;30 (suppl 5): v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394
- **Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et coll.** Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015;373(8):737-46.
- **Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, et coll.** Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. J Clin Oncol 2010;20;28(9):1508-13.

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

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

ZEJULA[MC]

Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire

Avis transmis au ministre en août 2020

Marque de commerce : Zejula
Dénomination commune : Niraparib
Fabricant : GSK
Forme : Capsule
Teneur : 100 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Zejula[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- en monothérapie pour le traitement d'entretien du cancer épithélial de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope, ou du cancer péritonéal primaire, chez les personnes :

  - qui ont reçu au moins deux protocoles de chimiothérapie à base d'un sel de platine;
    et
  - dont la maladie a progressé plus de 6 mois suivant la fin de l'avant-dernière chimiothérapie à base d'un sel de platine;
    et
  - qui ont obtenu une réponse tumorale objective à leur dernière chimiothérapie à base d'un sel de platine;
    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.

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

Il est à noter qu'un traitement d'entretien avec le niraparib n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un inhibiteur de la PARP, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire.

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 niraparib est un inhibiteur sélectif des enzymes 1 et 2 de la famille des poly (ADP-ribose) polymérases (PARP), lesquelles sont notamment impliquées dans une étape de la réparation des cassures de l'ADN et dans le maintien de la stabilité génomique. La liaison du niraparib à ces enzymes perturbe le processus de réparation de l'ADN, ce qui se traduit par des altérations de l'ADN et entraîne la mort des cellules tumorales.

Le niraparib s'administre par voie orale et est indiqué « en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire récidivant, qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine. » Il s'agit de la première évaluation de Zejula[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer de l'ovaire est relativement rare, mais il est agressif et de mauvais pronostic. Il occupe le huitième rang des cancers les plus fréquemment diagnostiqués chez les femmes et le cinquième rang des cancers les plus mortels. Au Québec, en 2019, il est estimé qu'environ 740 nouveaux cas de cancer ovarien ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 480 femmes. Les antécédents familiaux de cancers de l'ovaire et la présence d'une mutation des gènes *breast cancer* (BRCA) 1 ou 2 comptent parmi les facteurs de risque. À un stade précoce de la maladie, la plupart des patientes sont asymptomatiques. La majorité de ces cancers sont diagnostiqués à un stade avancé (stade FIGO IIIC ou IV) et sont, à ce moment, associés à un taux de survie à cinq ans d'environ 30 % (Gupta 2019, Howlander 2020). Le cancer de l'ovaire épithélial séreux à haut grade est le sous-type le plus commun, représentant plus des deux tiers des cas (Lheureux 2019). De 15 à 20 % de ces tumeurs sont porteuses d'une mutation BRCA d'origine germinale (Lheureux), et de 3 à 6 % sont porteuses d'une mutation BRCA d'origine somatique (Moshetta 2016, Tan 2015). Le cancer des trompes de Fallope et le cancer péritonéal primaire sont des néoplasies rares, qui ressemblent morphologiquement et cliniquement au cancer épithélial de l'ovaire. Ils sont regroupés avec le cancer de l'ovaire en une même entité clinique.

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

Le traitement conventionnel du cancer de l'ovaire consiste en une résection chirurgicale de la tumeur, accompagnée d'une polychimiothérapie adjuvante avec un doublet d'agents, combinant un sel de platine et une taxane (Gupta). Parmi les femmes qui obtiennent une réponse au traitement de première intention, environ 70 % connaîtront une récidive dans un délai de trois ans (Ledermann 2013). Par la suite, le choix de traitement est tributaire du délai entre la fin du traitement précédent et la récidive (intervalle sans platine). Lorsque ce délai est supérieur à six mois, la maladie est dite « sensible aux sels de platine » et une polychimiothérapie à base d'un sel de platine constitue la norme de soin. Toutefois, la durée et l'ampleur de la réponse à ces traitements diminuent au fil du temps et une chimiorésistance s'installe (Gupta, Hanker 2012). Les cancers porteurs d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 répondent généralement mieux aux platines et développent donc une résistance plus tardivement, par rapport à ceux ne présentant pas cette mutation (Gupta). Par conséquent, la proportion de patientes dont le cancer est sensible à une chimiothérapie à base d'un sel platine et porteur d'une mutation BRCA augmente à chaque intention de traitement.

Actuellement, l'olaparib figure dans la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible aux sels de platine, porteur d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, et qui sont en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base d'un sel de platine. Les patientes qui ne peuvent recevoir l'olaparib ne reçoivent aucun traitement d'entretien après leur polychimiothérapie et elles sont suivies par leur médecin afin de surveiller l'évolution de la maladie.

Besoin de santé

Le cancer épithélial de l'ovaire, le cancer des trompes de Fallope ou le cancer péritonéal primaire, récidivant après une chimiothérapie à base d'un sel de platine, est une maladie généralement incurable. La période de rémission suivant le deuxième protocole de chimiothérapie à base d'un sel de platine constitue, pour la plupart des patientes, le dernier intervalle sans traitement et sans symptôme. Après la prochaine rechute, la majorité des patientes sont symptomatiques ou reçoivent une chimiothérapie cytotoxique et évoluent progressivement vers le décès. À ce stade de la maladie, les options de traitement sont limitées. Il existe donc un besoin de traitements mieux tolérés, qui prolongent la période de rémission, augmentent la survie et améliorent la qualité de vie des patientes.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude NOVA (Mirza 2016) ainsi que des analyses *post hoc* découlant de cette dernière (Berek 2016, Matulonis 2019) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée fournie par le fabricant ainsi que des comparaisons indirectes publiées (Hettle 2017 [résumé], Sackeyfio 2018 [affiche]).

L'étude NOVA est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du niraparib comme traitement d'entretien à celles d'un placebo chez des femmes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire. Pour être admises, les femmes devaient notamment avoir reçu au moins deux protocoles de chimiothérapie à base d'un sel de platine, avoir présenté une récidive plus de six mois suivant la fin de leur avant-dernière chimiothérapie à base d'un sel de platine, avoir obtenu une réponse complète ou partielle à leur dernière chimiothérapie à base d'un sel de platine et présenter un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1.

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

Deux cohortes indépendantes de patientes ont été recrutées selon la présence ou l'absence d'une mutation germinale délétère ou présumée délétère des gènes BRCA1 ou BRCA2. Dans chacune des cohortes, la répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon le délai de la progression suivant l'avant-dernière chimiothérapie (6 à < 12 mois ou ≥ 12 mois), l'usage du bevacizumab en combinaison avec l'avant-dernière ou la dernière chimiothérapie, et la réponse obtenue après la dernière chimiothérapie (complète ou partielle). La cohorte de patientes présentant une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2 (gBRCA) a inclus 203 participantes et celle sans mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2 (non-gBRCA) en a inclus 350. Les échantillons des tumeurs des patientes de la cohorte non-gBRCA ont également été testés afin de déterminer un sous-groupe présentant un défaut de recombinaison homologue (HRD+), lequel a inclus 162 patientes.

Le traitement par le niraparib, ou le placebo, devait être commencé au cours des huit semaines suivant la fin de la dernière chimiothérapie, à raison d'une dose quotidienne de 300 mg jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite. Les patientes recevant le placebo ne pouvaient pas recevoir le niraparib après la progression de la maladie.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. L'analyse principale a été réalisée après un suivi médian de 16,9 mois dans la population en intention de traiter totale. La survie sans progression a été évaluée indépendamment dans la cohorte gBRCA et non-gBRCA. Dans la cohorte non-gBRCA, elle a été évaluée selon une approche hiérarchique en débutant par le sous-groupe HRD+, puis dans la cohorte entière. Aucun ajustement pour la multiplicité des analyses n'a été réalisé pour l'évaluation des paramètres secondaires. Les principaux résultats selon l'analyse en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude NOVA (Mirza 2016)

	Cohorte gBRCA		Sous-groupe HRD+ de la cohorte non-gBRCA		Cohorte non-gBRCA	
Paramètre d'efficacité après un suivi médian de 16,9 mois	**Niraparib (n = 138)**	**Placebo (n = 65)**	**Niraparib (n = 106)**	**Placebo (n = 56)**	**Niraparib (n = 234)**	**Placebo (n = 116)**
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant[a]	21,0 mois[b]	5,5 mois	12,9 mois	3,8 mois	9,3 mois	3,9 mois
RRI (IC95 %) Valeur p	0,27 (0,17 à 0,41) p < 0,001		0,38 (0,24 à 0,59) p < 0,001		0,45 (0,34 à 0,61) p < 0,001	
Délai médian d'administration du premier traitement subséquent[c]	21,0 mois[b]	8,4 mois	[redacted] mois	[redacted] mois	11,8 mois	7,2 mois
RRI (IC95 %) Valeur p	0,31 (0,21 à 0,48) p < 0,001[d]		[redacted] [redacted][d]		0,55 (0,41 à 0,72) p < 0,001[d]	

gBRCA : Avec mutation germinale des gènes *breast cancer* 1 ou 2; HRD+ : Avec un défaut de recombinaison homologue; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; non-gBRCA : Sans mutation germinale des gènes *breast cancer* 1 ou 2; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Évaluation selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009) et des critères cliniques.

b Estimation à partir des données non censurées au moment de l'analyse.

c Résultats d'évaluation par les investigateurs.

d La valeur p n'a pas été ajustée pour la multiplicité des analyses.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate, la population étant comparable entre les groupes de chaque cohorte.
- Le plan statistique est détaillé et permet d'apprécier indépendamment la survie sans progression dans la cohorte gBRCA, dans le sous-groupe HRD+ de la cohorte non-gBRCA ainsi que dans la cohorte non-gBRCA totale. Toutefois, aucune correction du risque alpha n'est appliquée lors de l'analyse des paramètres d'évaluation secondaires.
- Les caractéristiques de base des patientes sont suffisamment détaillées. Dans l'ensemble des groupes et des cohortes, celles-ci ont un âge médian de 57 à 63 ans et présentent majoritairement un statut de performance selon l'ECOG de 0 (68 %). La plupart d'entre elles présentent un cancer de l'ovaire (84 %), une tumeur d'histologie séreuse ([redacted] %), une maladie de stade III (72 %) et ont reçu deux protocoles de chimiothérapie antérieurs (60 %). Environ la moitié des patientes de la cohorte gBRCA et le tiers de celles de la cohorte non-gBRCA ont reçu au moins trois protocoles de chimiothérapie antérieurs. Les experts estiment que la population étudiée correspond globalement à celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat pour apprécier l'efficacité d'un traitement d'entretien à ce stade de la maladie.
- Les données de la plupart des paramètres d'évaluation secondaires étaient immatures au moment de l'analyse principale pour la survie sans progression, ce qui limite leur interprétation.
- Le placebo est jugé comme un comparateur adéquat puisqu'aucun standard de soin n'était établi au moment où l'étude NOVA a été commencée. Dans le contexte actuel, l'olaparib est un comparateur pertinent pour les cancers de l'ovaire porteurs d'une mutation des gènes BRCA1 ou

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

BRCA2, alors que la surveillance active est un comparateur pertinent pour les cancers de l'ovaire ne présentant pas ces mutations.

Les résultats de l'analyse principale démontrent qu'un traitement d'entretien au niraparib prolonge significativement la survie médiane sans progression, comparativement à un placebo, peu importe le statut mutationnel BRCA héréditaire. Dans la cohorte gBRCA, l'ampleur du gain sur ce paramètre ne peut être appréciée avec précision puisque la survie médiane sans progression a été estimée, mais une diminution du risque de progression ou de décès de 73 % est observée, ce qui est jugé important et cliniquement significatif. De l'avis des experts, les résultats obtenus en fonction du statut HRD présentent peu de pertinence clinique, notamment en raison du manque de sélectivité des tests actuels pour déceler les tumeurs présentant un défaut de recombinaison homologue. Dans la cohorte non-gBRCA totale, le niraparib a prolongé la survie médiane sans progression de 5,4 mois, par rapport au placebo, ce qui correspond à une réduction du risque de progression ou de décès de 55 %. Bien que les bénéfices du niraparib sur la survie médiane sans progression soient moins marqués dans la cohorte non-gBRCA, soulignons que la proportion de patientes en vie et ne présentant pas de progression à 12 et 24 mois y est plus que deux fois supérieure avec le niraparib, par rapport au placebo (41 % contre 14 % et 27 % contre 12 %, respectivement). De l'avis des experts, ces résultats témoignent de l'efficacité cliniquement significative du niraparib chez les patientes dont le cancer ne présente pas de mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2. Les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinis suggèrent que les bénéfices sur la survie sans progression en faveur du niraparib sont observés dans tous les sous-groupes évalués de chaque cohorte.

Les résultats concernant le délai d'administration du premier traitement subséquent sont cohérents avec ceux obtenus sur la survie sans progression. Le niraparib a retardé l'administration d'un premier traitement subséquent, comparativement au placebo, chez les patientes des deux cohortes, mais les bénéfices semblent plus importants chez les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2. Au moment de l'analyse, les données portant sur la deuxième survie sans progression, la survie globale et le délai d'administration du deuxième traitement subséquent étaient immatures. Des données à plus long terme sont nécessaires afin d'apprécier ces paramètres.

Les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec le niraparib, par rapport au placebo, sont principalement des toxicités de nature hématologique et gastro-intestinale : nausée (74 % contre 35 %), thrombocytopénie (61 % contre 6 %), anémie (50 % contre 7 %), constipation (40 % contre 20 %) et neutropénie (30 % contre 6 %). L'incidence d'effets indésirables de grade 3 ou plus est supérieure dans le groupe niraparib (74 % contre 23 %); la thrombocytopénie (34 % contre 1 %), l'anémie (25 % contre 0 %) et la neutropénie (20 % contre 2 %) sont les plus fréquents. La toxicité hématologique a nécessité davantage de transfusions de plaquettes et de transfusions sanguines chez les patientes ayant reçu le niraparib que chez celles ayant reçu le placebo ([redacted] % contre [redacted] % et [redacted] % contre moins de [redacted] %, respectivement). Une analyse rétrospective indique que la plupart des effets indésirables hématologiques sont survenus au cours des trois premiers cycles de traitements et que leur incidence a grandement diminué après la réduction de la dose de niraparib (Berek 2019). Par ailleurs, l'incidence de syndrome myélodysplasique (SMD) est légèrement plus élevée avec le niraparib, par rapport au placebo (1,4 % contre 1,1 %). Toutefois, les experts estiment que l'expérience clinique du niraparib est trop limitée pour statuer sur les risques de SMD qui y sont associés. La toxicité du niraparib a mené à une réduction de la dose chez environ deux tiers des patientes et à l'abandon du traitement chez 15 % des patientes. De l'avis

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

des experts, le niraparib peut provoquer des effets indésirables nécessitant une interruption temporaire ou un ajustement posologique chez un nombre significatif de patientes, principalement en début de traitement.

La qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire « *Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptom Index »* (FOSI)*,* lequel est reconnu et validé pour mesurer les symptômes des patientes atteintes du cancer de l'ovaire. Une proportion élevée de sujets a répondu au questionnaire de qualité de vie lors des six premiers cycles (plus de 80 %) et après la progression (plus de 75 %). Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes ayant reçu le niraparib et celui du placebo, et ce, dans les deux cohortes. Ainsi, malgré sa toxicité, le niraparib ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patientes, comparativement au placebo.

Par ailleurs, une analyse exploratoire réalisée à partir des données de l'étude NOVA suggère que le niraparib, par rapport au placebo, prolonge la période moyenne sans symptôme ni toxicité de près de trois ans dans la cohorte gBRCA et d'un peu plus d'un an dans la cohorte non-gBRCA (Matulonis). Cette analyse repose sur un modèle de survie sans progression extrapolé sur 20 ans et considère uniquement la fatigue, les nausées et les vomissements de grade 2 ou plus, ce qui représente des limites méthodologiques importantes. Malgré l'incertitude de ces résultats, les experts estiment que le niraparib permet aux patientes de jouir plus longtemps d'une qualité de vie non diminuée.

<u>Comparaisons indirectes</u>
Les trois comparaisons indirectes retenues pour l'évaluation ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du niraparib à celles de l'olaparib pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine et porteur d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2. Le paramètre d'efficacité évalué est la survie sans progression.

La comparaison indirecte non publiée fournie par le fabricant est une méta-analyse en réseau bayésienne à effet fixe. Cette dernière contient trois analyses, dont la plus pertinente est réalisée à partir des données de l'étude NOVA et de celles de l'étude de phase III SOLO-2 [olaparib contre placebo] (Pujade-Lauraine). La méta-analyse en réseau utilise un modèle de régression complexe pour modéliser la survie sans progression dans le temps, tout en permettant une variation du rapport des risques instantanés (RRI). Les résultats suggèrent une efficacité comparable des deux agents, mais une incidence de neutropénie et de thrombocytopénie de grade 3 ou 4 en défaveur du niraparib.

L'analyse de Hettle est une méta-analyse en réseau bayésienne réalisée à partir des données des patientes de la cohorte gBRCA de l'étude NOVA et de celles de l'étude SOLO-2. Le court résumé publié donne peu d'information sur la méthodologie employée. Les résultats n'indiquent aucune différence significative entre les traitements quant à la survie médiane sans progression, selon le comité indépendant ou selon les investigateurs. Toutefois, une différence significative en faveur de l'olaparib est observée quant à l'incidence des effets indésirables de grades 3 ou plus.

L'analyse de Sackeyfio est une méta-analyse en réseau bayésienne réalisée à partir des données des patientes de la cohorte gBRCA de l'étude NOVA, de celles de l'étude SOLO-2 et de celles présentant une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 dans l'étude ARIEL-3 [rucaparib contre placebo] (Coleman 2017). Peu de détails sur la méthodologie employée sont disponibles dans l'affiche publiée. Les résultats

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

n'indiquent aucune différence significative entre le niraparib et l'olaparib quant à la survie médiane sans progression évaluée selon le comité indépendant ou selon les investigateurs. Une différence significative en faveur de l'olaparib est cependant notée quant à l'incidence des effets indésirables de grades 3 ou plus.

De l'avis de l'INESSS, ces résultats sont empreints d'une grande incertitude. Parmi les limites soulevées, mentionnons l'hétérogénéité des populations, le manque d'information sur les méthodologies employées dans les analyses publiées ainsi que les différences entre l'étude NOVA et SOLO-2 concernant les critères d'évaluation de la progression et la fréquence des évaluations par imagerie. Malgré l'incertitude entourant ces analyses, la cohérence des résultats entre les différentes analyses conduit à juger que l'efficacité du niraparib est comparable à celle de l'olaparib pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine et porteur d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2. Toutefois, l'olaparib semble démontrer un profil d'innocuité plus favorable que le niraparib.

Perspective du patient
Les éléments mentionnés proviennent d'une lettre reçue de Cancer de l'ovaire Canada, une œuvre de bienfaisance enregistrée au Canada.

L'impact de la survenue d'une récidive d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primaire, est considérable dans la vie des patientes puisqu'à ce stade, la maladie est incurable et qu'elles sont confrontées à un sombre pronostic. À cet égard, elles font état des effets psychologiques attribuables à l'attente de la survenue d'une nouvelle récurrence, tels que l'anxiété et les incertitudes quant à l'avenir. De plus, elles rapportent que la maladie affecte négativement leur vie sexuelle, leur vie professionnelle, leur niveau de bien-être ainsi que leur sommeil. Elles mentionnent également que la chimiothérapie entraîne des effets indésirables importants, notamment la fatigue, la perte des cheveux et la neuropathie. Par ailleurs, elles soulignent que les options de traitement disponibles sont peu nombreuses et moins efficaces pour les patientes dont le cancer résiste aux sels de platine ou ne présente pas de mutation BRCA. Par conséquent, les patientes témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies qui pourraient retarder le plus longtemps possible la récidive, améliorer la qualité de vie, et permettre de survivre plus longtemps.

Perspective du clinicien
Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent d'une lettre reçue d'un gynécologue oncologue, ainsi que de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens soulignent que l'étude NOVA démontre que le niraparib retarde considérablement la progression de la maladie, l'administration d'un nouveau traitement et la période sans symptôme ni toxicité, comparativement à un placebo, et ce, autant chez les patientes avec et sans mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2. Bien que les bénéfices soient moins marqués chez les femmes non porteuses d'une mutation des gènes BRCA, les cliniciens estiment que les résultats chez ces dernières présentent un plus grand intérêt en raison de l'absence de traitement d'entretien pour cette population. En pratique, la majorité des patientes avec une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 reçoivent l'olaparib comme traitement d'entretien après une polychimiothérapie de première intention (schéma SOLO-1) et ne seront plus admissibles à un inhibiteur de la PARP après une récidive ultérieure. De plus, l'olaparib est inscrit sur

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

les listes des médicaments pour le traitement de celles qui ne l'auraient pas reçu en première intention et qui présentent une maladie sensible aux sels de platine.

Les cliniciens précisent que les effets indésirables rapportés avec le niraparib sont souvent sans conséquence pour les patientes et ne semblent pas causer de détérioration de la qualité de vie. La majorité de ceux-ci surviennent au cours des deux ou trois premiers mois du traitement et peuvent être gérés par une interruption temporaire du traitement ou une diminution de la dose, sans nécessiter l'arrêt définitif du traitement. Toutefois, leur survenue requiert un suivi initial des patientes plus étroit, ce qui alourdit à court terme son utilisation.

En ce qui concerne la survie globale, malgré l'immaturité des données au moment de l'analyse, les cliniciens mentionnent qu'il serait raisonnable de présumer qu'un gain de survie sera observé à long terme avec le niraparib, d'après les éléments suivants :

- les autres paramètres d'évaluation de l'étude NOVA montrent une réduction du risque de progression chez les patientes avec et sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, par rapport au placebo;
- la proportion de patientes en vie et ne présentant pas de progression à long terme (24 mois) est plus de deux fois supérieure avec le niraparib, par rapport au placebo, chez les patientes avec et sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2;
- les traitements subséquents pourraient entacher la détection d'un bénéfice potentiel;
- les résultats après un suivi de 65 mois de l'étude SOLO-2 chez les patientes avec une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 suggèrent un gain de survie globale de 12,9 mois en faveur de l'olaparib, bien que 38 % des patientes du groupe placebo aient reçu l'olaparib après la progression [51,7 mois contre 38,8 mois; RRI 0,74 IC95 % (0,54 à 1,00); p = 0,0537] (Poveda 2020 [résumé]).
  - En raison de la comparabilité des résultats d'efficacité à court terme de l'olaparib et du niraparib chez les patientes avec une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, rien de porte à croire qu'il pourrait en être autrement à long terme dans cette sous-population.
  - Compte tenu du fait que les patientes ne présentant pas de mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 répondent généralement moins bien à la polychimiothérapie à base d'un sel de platine, les cliniciens estiment que le gain de survie globale avec le niraparib pourrait être inférieur dans cette sous-population, par rapport à celui observé dans l'étude SOLO-2 chez les patientes présentant une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2.

Bien que les patientes de l'étude NOVA présentaient une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 d'origine germinale, les cliniciens sont d'avis que les bénéfices cliniques observés avec le niraparib sont comparables entre les mutations d'origine germinale ou somatique.

Malgré les résultats de l'étude NOVA démontrant l'efficacité du niraparib sans égard au statut génétique, l'accès parfois difficile à un dépistage génétique et la lourdeur des suivis des patientes dont le cancer est porteur d'une mutation des gènes BRCA, les cliniciens soulignent l'importance de poursuivre le dépistage génétique afin de maintenir la prévention de ce cancer dans les familles.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du niraparib est démontrée pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primaire, récidivant et sensible aux sels de platine.

Motifs de la position unanime

- Les données provenant de l'étude NOVA permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du niraparib pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine.
- Par rapport au placebo, le niraparib réduit le risque de progression ou de décès de 73 % chez les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2, et de 55 % chez les patientes dont le cancer ne présente pas cette mutation, ce qui est jugé cliniquement important.
- Le niraparib retarde significativement l'administration d'un premier traitement subséquent par rapport au placebo, quel que soit le statut mutationnel héréditaire des gènes BRCA1 ou BRCA2.
- Aucun gain de survie globale n'a pu être observé par rapport au placebo après un suivi médian d'environ 17 mois. L'INESSS considère toutefois qu'il pourrait être plausible d'observer un gain à long terme.
- Bien qu'il puisse provoquer des effets indésirables significatifs, principalement en début de traitement, une interruption temporaire ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- Le niraparib ne semble pas provoquer de détérioration de la qualité de vie des patientes, comparativement au placebo.
- Chez les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2, l'efficacité du niraparib est jugée comparable à celle de l'olaparib. Toutefois, l'olaparib semble avoir un profil d'innocuité plus favorable que le niraparib.
- Le niraparib constitue une option de traitement supplémentaire pour les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation germinale des gènes BRCA1 BRCA2, et une nouvelle option thérapeutique pour les patientes ne présentant pas cette mutation. Par conséquent, il comblerait un besoin de santé.

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de 100 mg de niraparib est de 131,78 $. Le coût de 28 jours de traitement, à la dose recommandée de 300 mg une fois par jour, est de 11 070 $. Il est supérieur à celui de l'olaparib sous forme de comprimés (7 380 $) ou de capsules (7 377 $).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du niraparib comparativement à l'olaparib et à la surveillance active, pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire récidivant, qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine. Deux sous-analyses sont présentées, soit pour les patientes avec ou les patientes sans mutation héréditaire des gènes BRCA1 ou BRCA2, comparativement à l'olaparib et à la surveillance active, respectivement.

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

Cependant, en raison des conclusions des comparaisons indirectes qui suggèrent une efficacité comparable et une innocuité différentielle, une analyse coût-conséquences comparant le niraparib à l'olaparib est plutôt privilégiée pour les patientes avec une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2.

Population sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2

Pour cette population, l'analyse coût-utilité comparant le niraparib à la surveillance active :

- se base sur un modèle de survie (*decision-analytic model*) à trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de sept ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patientes;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude NOVA. Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées sur l'horizon temporel au moyen de distributions paramétriques;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensions* (EQ-5D), tirées de l'étude NOVA;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont notamment considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables, des traitements subséquents, des soins de fin de vie ainsi que les pertes de productivité des patientes et des proches aidants.

Selon le fabricant, chez les patientes sans mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2, le RCUI du niraparib, comparativement à la surveillance active, 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] à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné et à 100 000 $/QALY gagné est respectivement de [redacted] % et de [redacted] %.

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

- Survie globale : Un gain non actualisé de survie globale d'environ [redacted] mois en faveur du niraparib est supposé par le fabricant, gain essentiellement dérivé des bénéfices de survie sans progression. De fait, le fabricant estime que le gain moyen de survie globale observé serait [redacted] celui moyen de la survie sans progression basée sur les données de l'étude 19 (Lederman et Pujade-Lauraine 2019). Cependant, compte tenu de l'immaturité des données, une incertitude est présente quant à la présence d'un gain de survie en faveur du niraparib et, dans l'affirmative, de son ampleur. Par conséquent, l'INESSS retient un scénario de base où aucun avantage n'est accordé. Toutefois, il considère qu'un gain de survie globale est plausible, lequel serait vraisemblablement moindre que celui observé avec l'olaparib dans l'étude SOLO-2, chez les patientes présentant une mutation héréditaire des gènes BRCA1 ou BRCA2. De fait, le cancer de ces patientes sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 répond généralement moins bien aux sels de platine. Pour ces raisons, l'INESSS explore un scénario dans lequel un gain non actualisé d'environ 5,7 mois serait observé en faveur du niraparib.
- Valeur d'utilité : Le fabricant retient une valeur d'environ 0,80 pour l'état de survie après la progression. Toutefois, pour ces patientes dont l'état est de mauvais pronostic, à savoir en

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

progression après un traitement de deuxième intention, et qui évoluent jusqu'au décès, cette valeur semble surestimée; de fait, elle s'approche de celle de la population générale (Guertin 2018). Lors d'une précédente évaluation, l'INESSS a retenu une valeur d'utilité d'environ 0,65, basée sur l'étude OVA-301 et présentée dans le rapport du National Institute of Health and Care Excellence portant sur la trabectidine (NICE TA222). Selon les experts, bien que cette valeur soit celle de la population avec mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2, elle serait plus adéquate que celle retenue par le fabricant.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le niraparib à la surveillance active pour le traitement du cancer de l'ovaire chez les patientes sans mutation germinale des gènes BRCA

Perspective sociétale	**ΔAVG**	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]				
1a. Survie globale (aucun gain)	0,00	0,02	113 017	Option plus coûteuse avec marginalement plus de bénéfice
1b. Survie globale (avec un gain)	0,45	0,38	118 197	307 653
2. Valeur d'utilité	1,50	1,11	130 142	117 114
3. SSP et durée de traitement[b]	1,50	1,22	179 835	147 441
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2	0,00	0,14	113 017	816 562[c]
BORNE INFÉRIEURE				
1b+2	0,45	0,43	118 197	273 183
BORNE SUPÉRIEURE				
1a+2+3	0,00	0,14	162 710	1 175 602
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 0 % que le RCUI soit ≤ 100 000 $/QALY gagné.			

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

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

b L'hypothèse suppose que la durée de traitement est équivalente à la durée de la survie sans progression, en se basant notamment sur le fait qu'en pratique clinique, les patientes cesseraient leur traitement à la progression de la maladie.

c La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le RCUI, selon une perspective MSSS, est de 829 965 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, à défaut d'une démonstration d'un gain en survie globale du niraparib comparativement à la surveillance active, le RCUI le plus vraisemblable est de 816 562 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, en présumant un gain d'un peu plus de 5 mois, le RCUI pourrait être de 273 183 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de 0 %.

<u>Population avec une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2</u>

Sur la base des comparaisons indirectes précitées, l'INESSS conclut que le niraparib et l'olaparib auraient une efficacité comparable chez cette population. Pour ce qui est du profil d'innocuité, il semblerait en

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

faveur de l'olaparib, spécifiquement au début du traitement lorsque la dose de 300 mg de niraparib est administrée. De fait, des événements indésirables surviennent plus fréquemment au cours des deux ou trois premiers mois, et peuvent requérir des suivis médicaux non planifiés et ainsi alourdir à court terme son utilisation, comparativement à l'olaparib. Le niraparib présente un avantage pour le patient, du fait de son administration uniquotidienne comparativement à celle biquotidienne de l'olaparib. En supposant une durée de traitement similaire, estimée à partir du modèle pharmacoéconomique, et une dose moyenne journalière de 180 mg pour le niraparib contre 569 mg pour l'olaparib (SOLO-2), le coût de traitement au niraparib est comparable (145 996 $) à celui de l'olaparib (146 922 $).

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du niraparib pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire récidivant, qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Incidence annuelle du CO (sur 100 000 personnes) chez les femmes	14,2	s. o.
Nombre de nouveaux cas de cancer de l'ovaire au Québec	s. o.	727, 732 et 737
Proportion de femmes avec un CO au stade avancé	[redacted] %	62,8 %
Ratio des patientes atteintes d'une maladie de stade I/II au moment du diagnostic, par rapport au stade III/IV	[redacted]	0,12[a]
Proportion de femmes testées pour une mutation sur l'un des gènes BRCA	s. o.	90 %
Proportion de patientes avec une mutation des gènes BRCA, chez celles recevant respectivement une première chimiothérapie à base de platine et une deuxième ou plus	[redacted] et [redacted] %[b]	22 % et 30 %
Proportion de patientes qui reçoivent une première chimiothérapie à base de platine, qui y répondent et qui rechutent, respectivement	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	85 %, 85 % et 75 %
Proportion de patientes qui reçoivent une 2[e] intention de chimiothérapie à base de platine et qui y répondent, respectivement	[redacted] % et [redacted] %	71 % et 60 %
Ratio de patientes avec 2 schémas antérieurs de chimiothérapie à base de platine, par rapport à 3 schémas ou plus	[redacted]	0,46[c]
Taux de couverture au régime public d'assurance médicaments	[redacted] %[d]	53 %
Nombre total de patientes admissibles au niraparib (sur 3 ans) Avec mutation des gènes BRCA Sans mutation des gènes BRCA	 [redacted], [redacted] et [redacted][b] [redacted], [redacted] et [redacted][e]	 17, 17 et 17 58, 58 et 58
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du niraparib (sur 3 ans), chez les patientes Avec mutation des gènes BRCA Sans mutation des gènes BRCA	 [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	 15 %, 25 % et 32 % 75 %, 80 % et 80 %[b]
Provenance de ses parts de marché, chez les patientes Avec mutation des gènes BRCA Sans mutation des gènes BRCA	 Olaparib Surveillance active	 Olaparib Surveillance active
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Intégration des patientes dans l'analyse	Au début de l'année	En moyenne, en milieu d'année
Dose moyenne quotidienne durant les 10 premiers mois et les mois subséquents, respectivement Niraparib Olaparib	 [redacted] mg et [redacted] mg [redacted] mg et [redacted] mg	 206 mg et 185 mg 568 mg et 568 mg

BRCA : *Breast cancer*; CO : Cancer de l'ovaire; s. o. : Sans objet.

a Estimé à partir de l'étude clinique NOVA : 60 patientes aux stades I/II et 493 patientes aux stades III/IV (60/493 = 0,12). Ce ratio permet d'estimer et ainsi de considérer les patientes aux stades I/II de la maladie, qui seraient également admissibles au niraparib.

b Chez les patientes avec une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2.

c Estimé à partir de l'étude clinique NOVA : 174 patientes avec 2 schémas antérieurs de chimiothérapie à base de platine et 377 patientes avec 3 schémas antérieurs ou plus (174/377 = 0,46). Ce ratio permet de considérer les patientes ayant reçu 3 schémas antérieurs de chimiothérapie à base de platine.

d Ce pourcentage provient d'un calcul fait par l'INESSS, à partir des données du fabricant dans lesquelles il est notamment supposé que [redacted] % des personnes seraient âgées de 65 ans ou moins et que [redacted] % de celles-ci seraient couvertes par la RAMQ.

e Chez les patientes sans mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2.

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

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de [redacted] patientes, 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 certaines hypothèses et celles présentées plus bas ont le plus d'effets sur les résultats :

- Proportion de femmes testées pour une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 : Selon les experts, la très grande majorité des femmes seraient testées pour la mutation; une proportion de 90 % est ainsi retenue. Ces modifications ont pour effet de diminuer l'impact budgétaire.
- Proportion de patientes qui reçoivent une première chimiothérapie à base de platine et qui y répondent : Le fabricant considère que [redacted] % des patientes recevront une première chimiothérapie et que, de celles-ci, [redacted] % y répondront. Selon l'INESSS, 85 % des patientes recevront une première chimiothérapie à base de platine. En effet, il suppose qu'environ 15 % des patientes ne seront pas candidates à une telle chimiothérapie ou refuseront de la recevoir. De plus, il est estimé qu'une réponse serait observée chez 85 % des patientes recevant leur premier traitement. Il convient de noter que la proportion de patientes qui répondrait à son deuxième traitement a également été rehaussée, pour s'établir à 60 %. Ces deux dernières valeurs, toujours jugées adéquates, sont concordantes avec celles retenues antérieurement dans l'évaluation de l'olaparib. Ces modifications combinées ont pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Proportion de patientes avec une mutation des gènes BRCA, chez celles recevant respectivement une première chimiothérapie à base de platine et une deuxième ou plus : Selon les experts, les valeurs retenues par le fabricant seraient surestimées. En effet, dans un souci de concordance avec l'évaluation récente de l'olaparib et puisque cette valeur est toujours jugée adéquate, une proportion de 22 % est retenue pour les patientes qui reçoivent une première chimiothérapie à base de platine. Cependant, en ce qui a trait aux patientes en deuxième ou troisième intention, un enrichissement est supposé dans la présente analyse. De fait, les cancers porteurs d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 répondent généralement mieux aux platines et développent donc une résistance plus tardivement, par rapport à ceux ne présentant pas cette mutation. Par conséquent, la proportion de patientes dont le cancer est sensible à une chimiothérapie à base d'un sel platine et porteur d'une mutation BRCA augmente à chaque intention de traitement et c'est pourquoi, en deuxième intention de traitement ou plus, une proportion de 30 % est jugée plus adéquate. Cette modification diminue l'impact budgétaire.
- Parts de marché du médicament pour la population sans mutation du gène BRCA : L'INESSS est d'avis que les parts de marché retenues par le fabricant seraient sous-estimées. En effet, considérant qu'il n'y a pas de traitement actuellement disponible pour cette population, des parts de marché supérieures sont retenues, soit 80 % au terme de la troisième année suivant l'inscription. Cette modification augmente l'impact budgétaire.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Zejula[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire récidivant, qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a]	1 176 627 $	3 306 954 $	4 571 053 $	9 054 634 $
Nombre de personnes	23	62	81	115[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	1 156 026 $	3 221 480 $	4 415 763 $	8 793 269 $
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles[d]			7 576 459 $
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés[e]			10 010 080 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle les patientes 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 des parts de marché, pour les patientes sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, diminuées de 15 % (64 %, 68 % et 68 %)
e Les estimations sont réalisées en tenant compte des parts de marché, pour les patientes sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, augmentées de 15 % (86 %, 92 % et 92 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 8,8 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du niraparib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 115 patientes seraient traitées au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Zejula[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primaire, récidivant et sensible aux sels de platine.

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

Motifs de la position unanime

- Le niraparib diminue significativement le risque de progression ou de décès et le délai d'administration d'un traitement subséquent, comparativement au placebo, quel que soit le statut mutationnel héréditaire des gènes BRCA1 ou BRCA2.
- Le niraparib peut provoquer des effets indésirables importants, principalement de nature hématologique ou gastro-intestinale en début de traitement, mais une interruption temporaire ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- Le niraparib ne semble pas détériorer la qualité de vie des patientes.
- Chez les patientes dont le cancer est porteur d'une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2, l'efficacité du niraparib est jugée comparable à celle de l'olaparib. Toutefois, l'olaparib semble avoir un profil d'innocuité plus favorable que le niraparib.

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

- Le niraparib constitue une nouvelle option thérapeutique pour les patientes dont le cancer n'est pas porteur d'une mutation germinale des gènes BRCA1 BRCA2, chez qui aucun traitement d'entretien n'est disponible, et constitue une option de traitement supplémentaire pour les patientes présentant cette mutation. Considérant les bénéfices cliniques observés de son usage, le niraparib répondrait à un besoin de santé.
- Pour la population sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, comparativement à la surveillance active, le ratio coût-utilité différentiel du niraparib est estimé à 816 562 $/QALY gagné, ce qui est jugé non efficient.
- Pour la population avec mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, l'efficacité et le coût de traitement du niraparib sont jugés comparables à ceux de l'olaparib; toutefois, ce dernier semble avoir un profil d'innocuité plus favorable. Il convient également de noter que l'olaparib n'avait pas été considéré comme étant une stratégie efficiente.
- Il s'agit d'un médicament coûteux et son remboursement engendrerait sur le budget de la RAMQ des coûts de l'ordre de 8,8 M$ sur trois ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du niraparib pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, récidivant et sensible aux sels de platine, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses économiques soumises, chaque baisse de 1 % du prix du niraparib diminue le RCUI de 8 200 $/QALY gagné et réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 90 070 $.
- 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 de l'olaparib en deuxième intention.
- Il convient de rappeler que l'INESSS a émis une recommandation pour l'olaparib en première intention pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire. Advenant l'ajout de cette indication, l'impact budgétaire net du niraparib s'en trouverait réduit. En effet, les patientes qui recevraient l'olaparib en première intention ne seraient plus admissibles à un inhibiteur des PARP (niraparib ou olaparib) en deuxième intention.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Berek JS, Matulonis UA, Peen U, et coll.** Safety and dose modification for patients receiving niraparib. Ann Oncol 2018 Aug 1;29(8):1784-1792. Erratum in: Ann Oncol 2019 May 1;30(5):859. Ann Oncol 2019;30(5):859.
- **Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et coll.** Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;390(10106):1949-61.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**. Statistiques canadiennes sur le cancer: Rapport spécial de 2019 sur l'incidence du cancer selon le stade. Toronto, Société canadienne du cancer; 2019. https://www.cancer.ca/~/media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-FR.pdf?la=fr-CA
- **Guertin JR, Feeny D, Tarride JE.** Age- and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013–2014 Canadian Community Health Survey. CMAJ 2018;190(6):E155-61.

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

- **Gupta S, Nag S, Aggarwal S, et coll.** Maintenance therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: current therapies and future perspectives – a review. J Ovarian Res 2019;12(1):103.
- **Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, et coll.** The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol 2012;23(10):2605-12.
- **Hettle R, Sackeyfio A, Siddiqui K, et coll.** Comparative efficacy and safety of olaparib 300 mg tablets bid and niraparib 300 mg tablets QD as maintenance treatment after response to chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed germline BRCA-mutated ovarian cancer (PSROC). Value in Health 2017;20:A412. Abstract PCN6.
- **Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et coll.** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/results_merged/sect_21_ovary.pdf.
- **Kobel M, Kalloger SE, Huntsman DG, et coll.** Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. Int J Gynecol Pathol 2010;**29**(3):203-11.
- **Ledermann J et Pujade-Lauraine.** Olaparib as maintenance treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. Ther Advances in Med Oncol 2019;11:1-18.
- **Ledermann J, Raja FA, Fotopoulou C, et coll.** Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
- **Lheureux S, Braunstein M et Oza AM.** Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. CA Cancer J Clin 2019;69(4):280-304.
- **Matulonis UA, Walder L, Nøttrup TJ, et coll.** Niraparib maintenance treatment improves Time Without Symptoms or Toxicity (TWiST) versus routine surveillance in recurrent ovarian cancer: A TWiST analysis of the ENGOT-OV16/NOVA Trial. J Clin Oncol 2019;37(34):3183-91.
- **Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et coll.** Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med 2016;375(22):2154-64.
- **Moschetta M, George A, Kaye SB, et coll.** BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. Ann Oncol 2016;27(8):1449-55.
- **NICE.** Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer. NICE technology appraisal guidance [TA222]. Disponible en ligne: https://www.nice.org.uk/guidance/TA222
- **Poveda A, Floquet A, Ledermann J, et coll.** Final overall survival results from SOLO2/ENGOT-ov21: a phase III trial assessing maintenance olaparib in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. Presented at ASCO 2020. Résumé disponible en ligne : https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/maintenance-therapy-parp-inhibitor-olaparib-extends-survival
- **Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et coll.** Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18(9):1274-84.
- **Sackeyfio A, Nussey F, Pujade-Lauraine E, et coll.** Comparative efficacy and tolerability of the PARP inhibitors olaparib 300 mg tablets BID, niraparib 300 mg capsules QD and rucaparib 600 mg tablets BID as maintenance treatment in *BRCA*-mutated (*BRCA*m) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC). Presented at: 2018 SGO Annual Meeting; March 24-27, 2018; New Orleans, LA. Abstract 10743.
- **Tan DS et Kaye SB.** Chemotherapy for patients with BRCA1 and BRCA2-mutated ovarian cancer: same or different? Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015:114-21.

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

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
ALEXION	Soliris	éculizumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (30 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
ALEXION	Strensiq	asfotase alfa	Sol. Inj. S.C.	100 mg/ml (0,8 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique Hypophosphatasie (HPP) de forme juvénile (adultes)
ALEXION	Strensiq	asfotase alfa	Sol. Inj. S.C.	100 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Hypophosphatasie (HPP) de forme périnatale ou infantile (enfants)
ALEXION	Strensiq	asfotase alfa	Sol. Inj. S.C.	40 mg/ml (0,45 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique Hypophosphatasie (HPP) de forme juvénile (adultes)
ALEXION	Strensiq	asfotase alfa	Sol. Inj. S.C.	40 mg/ml (0,45 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Hypophosphatasie (HPP) de forme périnatale ou infantile (enfants)
ALEXION	Strensiq	asfotase alfa	Sol. Inj. S.C.	40 mg/ml (0,7 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique Hypophosphatasie (HPP) de forme juvénile (adultes)
ALEXION	Strensiq	asfotase alfa	Sol. Inj. S.C.	40 mg/ml (0,7 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Hypophosphatasie (HPP) de forme périnatale ou infantile (enfants)
ALEXION	Strensiq	asfotase alfa	Sol. Inj. S.C.	40 mg/ml (1 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique Hypophosphatasie (HPP) de forme juvénil (adultes)
ALEXION	Strensiq	asfotase alfa	Sol. Inj. S.C.	40 mg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Hypophosphatasie (HPP) de forme périnatale ou infantile (enfants)
ASTELLAS	Xtandi	enzalutamide	Caps.	40 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
BAUSCH	Duobrii	halobétasol (propionate de)/tazarotène	Lot.	0,01 % - 0,045 %	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
GSK	Zejula	niraparib	Caps.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
JANSS. INC et autres	Velcade et versions génériques	bortézomib	Pd. Inj.	3,5 mg	Transfert à la section régulière	Liste des médicaments - Établissements
JANSS. INC.	Invega Sustenna	palipéridone (palmitate de)	Susp. Inj. I.M. 1 mois	Toutes	Transfert à la section régulière	Listes des médicaments
JANSS. INC.	Invega Trinza	palipéridone (palmitate de)	Susp. Inj. I.M. 3	Toutes	Transfert à la section régulière	Listes des médicaments

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
JANSS. INC.	Risperdal Consta	rispéridone	Pd. Inj. I.M.	Toutes	Transfert à la section régulière	Listes des médicaments
OTSUKA CAN	Abilify Maintena	aripiprazole	Pd. Inj. I.M.	Toutes	Transfert à la section régulière	Listes des médicaments
PENDOPHARM	pdp-levetiracetam	lévétiracétam	Sol. Perf. I.V.	100 mg/ml (5 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Atténuation du fardeau économique
PFIZER	Inflectra	infliximab	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajout d'une indication reconnue
PFIZER	Nivestym	filgrastim	Sol. Inj.	300 mcg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
PFIZER	Nivestym	filgrastim	Sol. Inj.	300 mcg/ml (1,6 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
PFIZER	Nivestym	filgrastim	Sol. Inj. (ser)	600 mcg/ml (0,5 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
PFIZER	Nivestym	filgrastim	Sol. Inj. (ser)	600 mcg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
SANDOZ	Riximyo	rituximab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (10 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Polyarthrite rhumatoïde (PAR)
SANDOZ	Riximyo	rituximab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (50 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Polyarthrite rhumatoïde (PAR)
SANDOZ	Riximyo	rituximab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (10 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Lymphome non hodgkinien (LNH) / Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
SANDOZ	Riximyo	rituximab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (50 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Lymphome non hodgkinien (LNH) / Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
TAKEDA	Entyvio	vedolizumab	Sol. Inj . S.C. (ser)	108 mg/0,68 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
TAKEDA	Entyvio	vedolizumab	Sol. Inj . S.C. (stylo)	108 mg/0,68 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
U.C.B.	Cimzia	certolizumab pegol	Sol. Inj. S.C. (ser)	200 mg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajout d'une indication reconnue
U.C.B.	Cimzia	certolizumab pegol	Sol. Inj. S.C. (stylo)	200 mg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajout d'une indication reconnue

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