

AVIS À LA MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS À LA MINISTRE EN MAI 2020

Date de transmission à la ministre de la Santé et des Services sociaux :
11 mai 2020

Avis transmis à la ministre le 11 mai 2020

TABLE DES MATIÈRES

ADCETRIS ^{MC} – Lymphome T périphérique.....	4
Adcetris ^{MC}	19
Istodax ^{MC}	19
BRIDION ^{MC} – Décurarisation après un bloc neuromusculaire modéré ou profond.....	21
CABOMETYX ^{MC} – Carcinome hépatocellulaire	30
ERLEADA ^{MC} – Cancer de la prostate	43
JORVEZA ^{MC} – Œsophagite à éosinophiles	60
TALTZ ^{MC} – Spondylite ankylosante	73
XOSPATA ^{MC} – Leucémie myéloïde aigüe	88

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 à la ministre le 11 mai 2020

Veillez 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 à la ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (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.

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

D^r Howard Bergman, directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

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

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

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

M^{me} Michèle Laroche, gestionnaire retraité du réseau de la santé et des services sociaux

M^{me} Patricia Lefebvre, pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

M^{me} 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

D^{re} Maryse Turcotte, directrice des services professionnels par intérim, CHU de Québec – Université Laval

M^{me} Helen-Maria Vasiliadis, professeure titulaire faculté de médecine et de science de la santé Université de Sherbrooke

Présidente

D^{re} 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

D^r 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

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

M^{me} 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

D^r 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

D^{re} Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

M^e 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

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

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

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

Membres citoyens

M^{me} Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : chirurgie, hématologie oncologique, immunologie et allergie, médecine interne, oncologie, pharmacie et radio-oncologie.

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

ADCETRIS^{MC} – Lymphome T périphérique

Avis transmis à la ministre en mai 2020

Marque de commerce : Adcetris

Dénomination commune : Brentuximab védotine

Fabricant : SeattleGen

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 50 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 à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Adcetris^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention de certains sous-types de lymphome T périphérique (LTP) exprimant le CD30, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue

- ◆ en association avec la cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone, pour le traitement de première intention d'un lymphome anaplasique à grandes cellules systémique ALK + avec un score IPI (*International Prognostic Index*) ≥ 2 , d'un lymphome anaplasique à grandes cellules systémique ALK -, d'un lymphome T périphérique non spécifié ou d'un lymphome T angio-immunoblastique chez les personnes :
 - dont la maladie exprime le CD30;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

Les autorisations sont données pour un maximum de 8 cycles de traitement.

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.

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le brentuximab védotine (BV) est un conjugué chimérique anticorps-médicament dirigé contre le CD30, une protéine fréquemment exprimée sur les cellules du LTP. Il est composé de trois éléments : un anticorps spécifique au CD30 humain, un agent perturbant les microtubules et un segment de liaison clivable par protéase attachant de façon covalente les deux éléments précédents. Il agit en entraînant l'apoptose sélective des cellules tumorales.

Le BV est notamment indiqué « en association avec la cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP) pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs), de lymphome T périphérique non spécifié (LTP-NS) ou de lymphome T angio-immunoblastique (LTAI) qui n'ont jamais été traités auparavant et dont les tumeurs expriment le CD30 ». Il est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* à titre de médicament d'exception pour le traitement du lymphome de Hodgkin et du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique. Il s'agit de la première évaluation d'Adcetris^{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

Au Canada, le lymphome T périphérique (LTP) représente 5 à 10 % des lymphomes non hodgkiniens (LNH) diagnostiqués annuellement (Vose 2008). Une extrapolation des données de la Société canadienne du cancer sur les LNH permet d'estimer qu'entre 115 et 230 nouveaux cas de LTP ont été diagnostiqués au Québec en 2019 (Société canadienne du cancer 2019).

Les LTP constituent un groupe hétérogène de LNH rare et agressif touchant les lymphocytes T matures et sont généralement associée à un mauvais pronostic (Coiffier 2014). En 2016, l'Organisation mondiale de la santé a mis à jour la classification des néoplasies lymphatiques et subdivise présentement les LTP en 27 sous-types (Swerdlow 2016). La fréquence des sous-types varie considérablement en fonction des populations. En Amérique du Nord, les sous-types de LTP les plus fréquents sont le LTP-NS, le LTAI et le LAGCs, pour lequel on retrouve les kinases du lymphome anaplasique (LAGC-ALK) - positif ou négatif (Vose). Le récepteur CD30 est fortement exprimé dans le LTP de sous-type LAGCs, alors que sa présence est variable dans les autres sous-types (Bossard 2014). L'âge médian global au moment du diagnostic est de 62 ans (Vose), bien qu'il soit dans la trentaine pour certains sous-types, dont le LAGC-ALK+. Le pronostic des LTP est défavorable, à l'exception du LAGC-ALK+ pour lequel la survie à 5 ans se situe à 70 % (Vose).

Les LTP sont traditionnellement traités par les mêmes régimes de polychimiothérapies que les lymphomes à cellules B, et ce, bien qu'aucune étude à répartition aléatoire n'ait démontré que ces régimes sont les meilleurs traitements pour les LTP (Coiffier, Laribi 2018). L'objectif du traitement est curatif. Les régimes à base d'anthracycline les plus fréquemment utilisés en première intention sont le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) et le CHOEP (CHOP/étoposide). Ce dernier est généralement privilégié chez les patients âgés de moins de 60 ans qui ont peu de comorbidités. Une greffe autologue de cellules souches ou une allogreffe en consolidation à la chimiothérapie peut être une option pour les patients admissibles qui ont obtenu minimalement une réponse partielle à un traitement d'induction (D'Amore 2015). Une méta-analyse a montré qu'une réponse complète de 36 à 66 % a été observée chez des patients atteints de LTP, à la suite d'un

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

traitement d'induction à base d'anthracycline, mais qu'en raison des taux élevés de rechute ou de progression de la maladie, la survie globale à 5 ans se situe entre 20 et 57 % selon le sous-type de lymphome T (Abouyabis 2011). Aucun traitement n'a démontré une efficacité supérieure au CHOP dans une étude de grande envergure, à l'exception du CHOEP dans une analyse de sous-groupe chez les patients âgés de moins de 60 ans portant sur la survie sans progression (Schmitz 2010). À la progression de la maladie, les schémas thérapeutiques possibles sont le BV pour les LAGCs, la romidepsine ou d'autres mono ou polychimiothérapies.

Besoin de santé

Les LTP constituent un groupe de maladies rares et agressives généralement associées à un mauvais pronostic, sauf pour le sous-type histologique LAGCs ALK+ où le taux de mortalité est le plus bas. Les patients atteints de LTP sont généralement diagnostiqués à des stades avancés et présentent des facteurs de mauvais pronostic selon l'*International Prognostic Index* (IPI). Malheureusement, même après un traitement intensif, plusieurs personnes atteintes de LTP ne répondent pas de manière optimale et les risques de récurrence et de mortalité demeurent très élevés. Depuis plusieurs décennies, aucun nouveau traitement n'a réussi à améliorer le sort de ces patients qui ont une maladie agressive, mais potentiellement curable. Ainsi, l'objectif de l'ajout d'un nouveau traitement en première intention est l'amélioration des taux de rémission complète, de la survie sans progression, de la survie globale ainsi qu'un profil d'innocuité acceptable et un maintien de la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ECHELON-2 (Horwitz 2019), complétée par des analyses de sous-groupes (Advani 2019, Pro 2020) et des résultats non publiés, est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude ECHELON-2 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et contrôlé par un traitement actif. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du BV administré en association avec la cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (BV+CHP) à celles du protocole CHOP chez des patients atteints d'un LTP CD30-positif (la positivité est établie à $\geq 10\%$). Cette étude a été réalisée sur 452 sujets n'ayant jamais été traités. Les types histologiques inclus étaient le LAGCs-ALK+ avec IPI ≥ 2 , le LAGCs-ALK-, le LTP-NS, le LTAI, le lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte (ATLL), le lymphome T associé à une entéropathie (LTE) et le lymphome T hépatosplénique. Le devis de l'étude exigeait une proportion de $75 \pm 5\%$ de LAGCs et tous les patients devaient présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Parmi les critères d'exclusion, notons la présence d'une neuropathie périphérique initiale de grade ≥ 2 et le recours antérieur au BV. Une stratification a été réalisée selon le sous-type histologique (LAGCs ALK+/autres histologies) et l'IPI (0-1/2-3/4-5).

Le traitement à l'étude (BV+CHP) consistait en l'administration au jour 1, par perfusion intraveineuse, de BV à 1,8 mg/kg (maximum 180 mg), de cyclophosphamide à 750 mg/m², de doxorubicine à 50 mg/m², un placebo de vincristine et, pour les jours 1 à 5, de la prednisone par voie orale à raison de 100 mg par jour. Le CHOP consistait en l'association au jour 1 par perfusion intraveineuse de cyclophosphamide à 750 mg/m², de doxorubicine à 50 mg/m², de vincristine à 1,4 mg/m² (maximum 2 mg), un placebo de BV et, pour les jours 1 à 5, de la prednisone par voie orale à raison de 100 mg par jour. Les traitements étaient administrés tous les 21 jours sur 6 à 8 cycles. La durée, au choix de l'investigateur, était

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

déterminée dès la répartition aléatoire. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite. Les traitements de consolidation étaient permis et laissés à la discrétion des investigateurs.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant selon les critères *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* (Cheson 2007). Les paramètres d'évaluation secondaires ont été analysés selon une approche hiérarchisée en respectant l'ordre suivant : survie sans progression pour le sous-type LAGCs, rémission complète, survie globale et réponse tumorale objective. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 36,2 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ECHELON-2 (Horwitz 2019)

Paramètre d'efficacité ^a	BV+CHP n = 226	CHOP n = 226	RRI (IC95 %), différence et valeur p
Survie médiane sans progression	48,2 mois	20,8 mois	0,71 (0,54 à 0,93) p = 0,0110
Survie médiane sans progression estimée chez LAGCs ^b	55,7 mois	54,2 mois	0,59 (0,42 à 0,84) p = 0,003
Rémission complète ^c	68 %	56 %	11,9 % (3,1 à 20,8) p = 0,0066
Survie médiane globale estimée ^d	n. a.	n. a.	0,66 (0,46 à 0,95) p = 0,0244
Réponse tumorale objective ^e	83 %	72 %	11,1 % (3,4 à 18,7) p = 0,0032

BV+CHP : Brentuximab védotine, cyclophosphamide, doxorubicine, prednisone; CHOP : Cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; n. a. : Non atteint; RRI : Rapport des risques instantanés; LAGCs : Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique.

- a Le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires clés ont été évalués selon l'ordre hiérarchique suivant : survie sans progression selon le comité indépendant, survie sans progression selon le comité indépendant chez LAGCs, rémission complète selon le comité indépendant, survie globale et réponse tumorale objective selon le comité indépendant.
- b Évaluée sur 163 sujets (BV+CHP) et 151 sujets (CHOP).
- c Pourcentage de patients ayant obtenu une rémission complète, déterminée selon les critères *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* (Cheson 2007).
- d Analyse effectuée suivant un suivi médian de 42,1 mois.
- e Pourcentage de patients ayant obtenu une rémission complète ou partielle, déterminée selon les critères *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* (Cheson 2007).

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

- Cette étude est de haut niveau de preuve, car il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire et à double insu avec comparateur actif. Elle est jugée de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre élevé de sujets. Les facteurs de stratifications sont pertinents.
- Peu de patients ont été perdus de vue au suivi et peu de déviations majeures au protocole ont été relevées. Les sujets sont bien répartis entre les groupes, à l'exception du pourcentage d'hommes et de femmes (59 % d'hommes dans le groupe BV+CHP contre 67 % pour le CHOP) et du pourcentage de patients montrant un taux de lactate déshydrogénase (LDH) supérieur à 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).

normale (50 % contre 57 %). Cependant, ces disparités ne devraient pas avoir influencé les résultats d'efficacité de façon significative.

- Les risques de biais de sélection, de performance et d'attrition sont considérés comme faibles.
- Le plan statistique est adéquat et les paramètres secondaires ont été analysés selon une approche hiérarchisée afin de contrôler l'inflation du risque alpha.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé approprié, 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 protocole CHOP est un comparateur approprié puisqu'il est largement utilisé dans la pratique actuelle. Il est également le comparateur utilisé pour évaluer de nouveaux traitements dans des études en cours à la même intention de traitement pour la condition étudiée ([NCT03553537](#), [NCT03952572](#), [NCT01796002](#)). Toutefois, pour les patients âgés de 60 ans ou moins, le protocole CHOEP est le plus utilisé.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats. Cependant, les critères d'inclusion ont restreint le recrutement à certaines histologies; les résultats ne peuvent donc être extrapolés à une population élargie.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Les sujets sont d'un âge médian de 58 ans et 62 % sont caucasiens. Environ 78 % des patients avaient un bon indice fonctionnel (ECOG de 0 ou 1), 81 % avaient une maladie avancée (de stade 3 ou 4) et 78 % d'entre eux avaient un indice pronostique intermédiaire ou défavorable (IPI ≥ 2). Le fait que le sous-type histologique LAGCs soit surreprésenté (70 %), comparativement à la prévalence en Amérique du Nord, affecte la validité externe. Outre cette différence, la population étudiée est globalement représentative de celle qui serait traitée au Québec.

Les résultats démontrent que l'association BV+CHP améliore de façon statistiquement significative la survie sans progression, en comparaison du protocole CHOP. L'ampleur du gain est jugée cliniquement importante puisque la diminution du risque est de 29 % et que l'association BV+CHP retarde de 27,4 mois en médiane la progression de la maladie, la rechute ou le recours à une autre chimiothérapie. L'effet du traitement semble variable dans les sous-groupes histologiques, mais il s'agit d'analyses exploratoires. En ce qui concerne le taux de rémission complète, les données favorisent l'association BV+CHP (68 % contre 56 %); ce résultat est jugé notoire et cliniquement significatif. Cependant, le délai d'obtention et la durée de la rémission complète sont similaires dans les deux groupes. Quant à la survie globale, l'association BV+CHP procure un avantage important aux patients, avec une diminution du risque de mortalité de 34 %. L'INESSS juge ce gain cliniquement significatif. Ces résultats sont toutefois immatures puisque la survie médiane globale n'est atteinte dans aucun des groupes. Les patients qui possèdent un score IPI 4-5 ou un ECOG de 2 semblent moins bénéficier du traitement BV+CHP, mais il s'agit d'analyses exploratoires. Les résultats du groupe comparateur sont ceux attendus en pratique pour tous les paramètres évalués, ce qui consolide les conclusions de l'étude. Finalement, tant dans l'analyse de la survie sans progression que dans celle de la survie globale, les courbes de Kaplan-Meier tendent à se séparer dès les premiers mois, ce qui indique l'apparition d'un bénéfice tôt après le début 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).

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de tous grades sont survenus chez 99 % des patients traités par l'association BV+CHP comparativement à 98 % pour le comparateur. Les principaux, dont la fréquence est plus élevée pour l'association BV+CHP en comparaison du traitement CHOP, sont notamment la nausée (46 % contre 38 %), la diarrhée (38 % contre 20 %), la fièvre (26 % contre 19 %) et les vomissements (26 % contre 17 %). Les toxicités de grade 3 ou plus considérées comme liées au traitement sont survenues dans la même proportion dans les deux groupes (66 % contre 65 %), sauf pour la diarrhée qui était plus fréquente dans le groupe traité par l'association BV+CHP (6 % contre 1 %). La présence de neuropathies périphériques est également rapportée de façon semblable (45 % contre 41 %). Cependant, moins de patients prenant l'association BV+CHP présentaient une résolution complète de leurs neuropathies à la visite de fin de traitement (50 % contre 64 %). Le temps médian de résolution de ces symptômes neurologiques a également été plus long dans le groupe traité par l'association BV+CHP (17 semaines contre 11,4 semaines). Environ 34 % des patients prenant l'association BV+CHP ont reçu un facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF) en prophylaxie primaire, comparativement à 27 % de ceux du groupe CHOP. L'ajout de G-CSF a permis de diminuer de façon importante les neutropénies de grade 3 ou plus dans chaque groupe. Cependant, le pourcentage de neutropénie fébrile semble légèrement plus élevé dans le groupe BV+CHP (18 % contre 15 %). Globalement, le profil d'innocuité du traitement BV+CHP est acceptable et ne se distingue pas de celui de son comparateur.

La qualité de vie a été évaluée à l'aide des questionnaires *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-C30), *EuroQoL group 5-dimension self-Report Questionnaire* (EQ-5D) et *Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity* (FACT-GOG-NTX). Puisque l'étude a été réalisée à double insu, cela permet une bonne appréciation de ces données. Une légère détérioration des scores de qualité de vie globale est notée pendant la période de traitement, sans que les différences observées entre les deux groupes soient cliniquement significatives. Ainsi, l'association BV+CHP ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients, en comparaison du protocole CHOP.

Sous-types histologiques ATLL, LTE et lymphome T hépatosplénique

L'indication reconnue par Santé Canada exclut les sous-types histologiques ATLL et LTE en raison de leur faible représentativité (10 patients) dans l'étude ECHELON-2 et aucun patient présentant un lymphome T hépatosplénique n'a été recruté. C'est pourquoi ces sous-types histologiques ne font pas partie de la population visée par l'indication de Santé Canada. Par conséquent, l'INESSS ne peut évaluer les bénéfices du traitement BV+CHP pour ces populations.

Taux d'expression CD30

Une analyse exploratoire de sous-groupes a permis d'évaluer la réponse au traitement BV+CHP pour les LTAI et LTP-NS, selon le niveau d'expression du CD30 (Advani). En somme, les auteurs ont conclu que les taux de réponse et la durée de la réponse semblent être indépendants du taux d'expression du CD30. Ainsi, le niveau de CD30 ne permet pas de prédire le bénéfice anticipé avec le traitement BV+CHP. Actuellement, il y a absence de consensus dans la communauté médicale pour définir clairement le seuil de positivité cliniquement significatif du CD30. De plus, cette mesure semble subjective et plusieurs impondérables peuvent l'influencer. Ainsi, l'INESSS considère qu'il est raisonnable d'extrapoler les résultats à l'ensemble de la population ciblée dont la maladie exprime le CD30, bien que l'étude ECHELON-2 nécessitait un niveau d'expression supérieur ou égal à 10 %.

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

Retraitement avec le BV

Le BV est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* en monothérapie pour le traitement de deuxième intention ou plus des patients atteints de LAGCs. Environ 10 % de la population du groupe BV+CHP de l'étude ECHELON-2 a reçu le BV à la progression. Une analyse *post hoc* de ce sous-groupe (n = 23) montre que le BV permet d'obtenir une réponse tumorale objective de 57 % en deuxième intention, dont 77 % de rémission complète (Pro). Ainsi, l'INESSS est d'avis qu'il serait raisonnable de ne pas restreindre l'accès au BV comme traitement subséquent si la maladie n'est pas réfractaire à ce médicament.

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 de ceux que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens font remarquer que les patients atteints d'un LTP ont des maladies rares et agressives généralement associées à un mauvais pronostic. L'arrivée d'une option de traitement efficace en première intention représente donc une avancée importante dans le traitement de cette maladie. Ils tiennent également à souligner qu'il s'agit de la première étude, d'un niveau de preuve élevé, à démontrer des gains de survie globale par rapport au traitement CHOP. Ainsi, ils jugent que le bénéfice clinique observé avec l'association BV+CHP, concernant tant la survie sans progression que la survie globale et le taux de rémission complète, est très important pour l'ensemble de la population ciblée dans la présente évaluation. Ce traitement constitue donc une avancée significative et une option thérapeutique supplémentaire qui pourrait répondre à un besoin de santé très important. Ces résultats auront des répercussions sur la pratique puisque le traitement BV+CHP deviendrait un nouveau standard de traitement.

En pratique actuelle, l'utilisation des facteurs de croissance tels que le G-CSF en prophylaxie primaire des neutropénies fébriles est généralement réservée aux patients âgés de plus de 65 ans ou présentant des facteurs de risque avec les traitements CHOP et CHOEP. Cela représente toutefois une proportion importante des patients traités. Sans cette prophylaxie, les taux de neutropénie fébrile ont atteint 20 % dans le groupe BV+CHP de l'étude ECHELON-2. Ainsi, dans la monographie de produit du BV, il est recommandé d'ajouter le G-CSF en prophylaxie primaire avec l'association BV+CHP. Donc, puisque les cliniciens sont favorables à cette recommandation, l'emploi de facteur stimulant les colonies de granulocytes va probablement croître légèrement.

Actuellement, il n'y a pas de consensus concernant la place de la greffe comme traitement de consolidation après une chimiothérapie de première intention, bien que cette thérapie soit fréquemment envisagée chez les patients admissibles. Le traitement BV+CHP, en raison de la survie sans progression prolongée, pourrait remettre en question cette conduite, mais les cliniciens sont d'avis que l'évaluation d'une telle pratique doit être évaluée au cas par cas et que des données supplémentaires sont nécessaires pour se prononcer plus formellement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 brentuximab védotine (BV), en association avec le protocole cyclophosphamide/doxorubicine/prednisone (BV+CHP), est démontrée pour le traitement de première intention de certains sous-types de lymphome T périphérique exprimant le CD30.

Motifs de la position unanime

- Les données évaluées proviennent d'une étude de haut niveau de preuve et de bonne qualité méthodologique.
- L'association BV+CHP permet d'améliorer de façon cliniquement significative la survie sans progression des patients comparativement au protocole cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone (CHOP).
- Des bénéfices de survie globale cliniquement significatifs ont aussi été démontrés comparativement au protocole CHOP.
- Les avantages observés de l'association BV+CHP ne semblent pas se produire aux dépens d'une toxicité plus importante que celle du protocole CHOP.
- L'association BV+CHP ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.
- L'association BV+CHP représente une option supplémentaire de traitement en première intention du lymphome T périphérique exprimant le CD30.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 50 mg de BV est de 4 017 \$. Lorsqu'il est associé au protocole CHP, le coût de chaque cycle de 21 jours de traitement à la dose recommandée de 1,8 mg/kg au jour 1, pour un maximum de 180 mg, est de 12 216 \$. Ce coût est supérieur à celui des protocoles CHOP (176 \$) et CHOEP (de 197 à 675 \$, tout dépendant si l'étoposide est administré par voie intraveineuse ou orale, respectivement). Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 76 kg ou d'une surface corporelle de 1,85 m² et les pertes en médicament sont considérées selon leur durée de stabilité.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'association BV+CHP comparativement au protocole CHOP et CHOEP (analyse supplémentaire), pour le traitement du LAGCs, du LTP-NS et du LTAI dont les cellules expriment le CD30 chez les patients qui n'ont jamais été traités. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie post-progression et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 45 ans, représentant un horizon à vie pour ces patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude ECHELON-2 pour la comparaison entre BV+CHP et le protocole CHOP. Dans une analyse supplémentaire, il est supposé que le protocole CHOEP a une efficacité semblable à celle du protocole CHOP. Les données de survie sans progression et de survie globale à long terme, pour chacune des options thérapeutiques, sont issues d'extrapolations à partir de distributions paramétriques;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimension 3-Level* (EQ-5D-3L), tirées de l'étude ECHELON-2;

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

- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, de leur administration, des suivis médicaux, des greffes de cellules souches hématopoïétiques, des traitements subséquents, de la prise en charge des effets indésirables et des soins de fin de vie. De plus, les coûts en perte de productivité des patients et des proches aidants ainsi que le coût du transport, tous en lien avec les visites médicales, sont intégrés.

Son RCUI s'établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est de ■ et ■ %, respectivement.

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

- Gain de survie globale : Étant donné qu'une différence statistiquement significative est démontrée sur le risque de décès entre l'association BV+CHP et le protocole CHOP dans l'étude ECHELON-2, un gain à cet égard est attendu. Toutefois, l'ampleur de ce dernier est incertaine à partir des données disponibles. L'INESSS a considéré un gain moyen non actualisé qui s'apparente à celui observé sur la survie médiane sans progression (29 mois), celui-ci correspondant à une proportion supplémentaire de patients en vie à 10 ans de 10,2 %. Cela est plus faible que le gain moyen retenu par le fabricant (■ mois), qui correspond à une proportion de patients en vie à 10 ans d'environ ■ %. Bien que cette hypothèse apparaisse raisonnable selon les experts consultés, différents gains reposant sur des extrapolations plausibles sont considérés en analyse de sensibilité, afin de capturer l'incertitude sur ce paramètre.
- Survie sans progression : Après deux ans sans progression de la maladie, les patients sont majoritairement guéris selon les experts consultés et les résultats de l'étude de Maurer (2017). Ainsi, il est attendu que le risque de progression ou de décès diminue de manière moins importante à long terme que celui modélisé par le fabricant. L'INESSS a considéré cet élément pour les deux groupes de traitement comparés.
- Horizon temporel : Étant donné que le LTP est une maladie associée à un mauvais pronostic et que les patients ont un âge médian autour de 60 ans au diagnostic (ECHELON-2, Vose), l'horizon temporel de 45 ans est jugé trop long par l'INESSS. En tenant compte de l'incertitude associée à l'extrapolation des résultats cliniques à long terme, un horizon temporel de 30 ans constitue un compromis acceptable.
- Prophylaxie primaire par le G-CSF : Le fabricant a considéré que cette prophylaxie est administrée seulement chez les patients âgés de 65 ans ou plus, et ce, que le patient soit traité par l'association BV+CHP ou le protocole CHOP. Selon la monographie de produit du BV, une prophylaxie primaire est recommandée pour les patients qui utiliseront cette nouvelle association peu importe leur âge. L'INESSS a donc considéré cet élément dans ses analyses, en plus de rehausser la proportion de patients qui recevront une telle prophylaxie chez ceux traités par le protocole CHOP (70 %), en se fondant sur l'avis d'experts.

Une limite à l'analyse a toutefois été relevée. Les tarifs de conversion des résultats au questionnaire EQ-5D-3L en valeurs d'utilité ne sont pas canadiens. Ils sont américains dans le scénario principal. Les valeurs d'utilité correspondantes semblent élevées, selon les experts consultés. Afin d'évaluer l'effet 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).

valeurs d'utilité plus basses sur les résultats, les valeurs dérivées à l'aide des tarifs britanniques ont été considérées en analyse de sensibilité.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association BV+CHP au protocole CHOP pour le traitement du LAGCs ALK + avec un score IPI ≥ 2 , du LAGCs ALK -, du LTP-NS ou de LTAI dont les cellules expriment le CD30, chez les patients qui n'ont jamais été traités

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Gain de survie globale				
a. Équivalent à la survie sans progression	2,19	1,81	63 427	34 976
b. Gain conservateur inférieur au gain de survie sans progression	1,47	1,24	61 756	49 935
2. Survie sans progression	2,90	2,37	65 907	27 822
3. Horizon temporel	2,64	2,16	63 839	29 578
4. Valeur d'utilité (tarif du Royaume-Uni) ^b	2,90	2,21	65 057	29 442
5. Prophylaxie primaire par le G-CSF	2,90	2,38	69 564	29 263
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2+3+5	2,02	1,66	68 064	41 108 ^b
BORNE INFÉRIEURE				
2+3+5	2,64	2,15	69 096	32 123
BORNE SUPÉRIEURE				
1b+2+3+4+5	1,40	1,09	67 117	61 632
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 60 % que le ratio soit $\leq 50\,000$ \$/QALY gagné et de 78 % qu'il soit $\leq 100\,000$ \$/QALY gagné			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; ALK - : Kinases du lymphome anaplasique négatif; ALK + : Kinases du lymphome anaplasique positif; BV+CHP : Brentuximab védotine/cyclophosphamide/doxorubicine/prednisone; CHOP : Cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone; G-CSF : Facteur stimulant les colonies de granulocytes; LAGCs : Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique; LTAI : Lymphome T angio-immunoblastique; LTP : Lymphome T périphérique; LTP-NS : Lymphome T périphérique non spécifique; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

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

b La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats : le ratio coût-utilité différentiel selon une perspective du MSSS est de 41 080 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable est de 41 108 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il pourrait varier de 32 123 à 61 632 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est de 60 et 78 %, respectivement.

En ce qui a trait au protocole CHOEP, aucune étude ne démontre que ce dernier procure un avantage de survie globale comparativement au protocole CHOP. Selon une analyse de sous-groupe de l'étude de Schmitz, l'ajout de l'étoposide au CHOP a permis de prolonger la survie sans progression chez les patients âgés de moins de 60 ans. Ainsi, l'INESSS a produit une analyse supplémentaire qui suppose que l'efficacité du protocole CHOEP serait au moins semblable à celle du protocole CHOP. En contrepartie,

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

plus d'infections ont été considérées pour le protocole CHOEP, d'après l'étude d'Amore (2012). Il en découle que le RCUI de l'association BV+CHP par rapport au protocole CHOEP serait d'au moins 37 424 \$/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 au BV, en association avec le protocole CHP, pour le traitement du LAGCs, du LTP-NS et du LTAI dont les cellules expriment le CD30 chez les patients qui n'ont jamais été traités. 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 nouvellement diagnostiquées avec un lymphome non hodgkinien (sur 3 ans)	1 935, 1 949 et 1 963	2 325, 2 341 et 2 358
Proportion de patients atteints d'un LTP	■ %	7,5 %
Proportion de patients atteints d'un LTP dont le type histologique correspond à un LAGCs	■ %	s. o.
Proportion de patients atteints d'un LTP dont les types histologiques correspondent à un LAGCs-ALK + avec un score IPI ≥ 2 ou à un LAGCs-ALK -	s. o.	16 %
Proportion de patients atteints d'un LTP dont les types histologiques correspondent à un LTP-NS ou un LTAI	■ %	50 %
Proportion de LAGCs exprimant le CD30	■ %	100 %
Proportion de LTP-NS et LTAI exprimant le CD30	■ %	50 %
Proportion de patients traités en première intention	■ %	95 %
Nombre de personnes à traiter (sur 3 ans)	■, ■ et ■	71, 72 et 72
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du BV+CHP (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	75 %, 85 % et 95 %
Principale provenance de ces parts de marché	CHOP et CHOEP	CHOP et CHOEP
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Nombre de cycles de traitement	BV+CHP CHOP/CHOEP	6 5,8
Coût moyen par personne	BV+CHP CHOP CHOEP	73 298 \$ 1 023 \$ 3 920 \$
Inclusion de la prophylaxie primaire avec le G-CSF	Non	Oui
Inclusion des traitements subséquents	Non	Oui

ALK - : Kinases du lymphome anaplasique négatif; ALK + : Kinases du lymphome anaplasique positif; BV+CHP : Brentuximab védotine/cyclophosphamide/doxorubicine/prednisone; CHOEP : Cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/étoposide/prednisone; CHOP : Cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone; G-CSF : Facteur stimulant les colonies de granulocytes (filgrastim); IPI : Index pronostique international; LAGCs : Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique; LTAI : Lymphome T angio-immunoblastique; LTP : Lymphome T périphérique; LTP-NS : Lymphome T périphérique non spécifique; s. o. : Sans objet.

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

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

- Nombre de personnes nouvellement diagnostiquées avec un lymphome non hodgkinien : Les données d'incidence de 2019, documentées à l'aide de celles du Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, ont été utilisées au lieu de celles de 2017 considérées par le fabricant, ce qui accroît 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).

- Proportion de patients atteints d'un LTP : Selon l'étude de Vose, le LTP représente de 5 à 10 % des lymphomes non hodgkiniens. Ainsi, une valeur mitoyenne a été considérée par l'INESSS, ce qui est plus bas que celle retenue par le fabricant. Cela diminue le nombre de personnes visées.
- Proportion de patients atteints d'un LTP dont les types histologiques correspondent à un LAGCs-ALK + avec un score IPI ≥ 2 et à un LAGCs-ALK - : L'INESSS a restreint la population ayant un type histologique LAGCs-ALK + à celle ayant un score IPI ≥ 2 , afin de considérer les critères d'inclusion de l'étude ECHELON-2 et son indication reconnue. De plus, tout comme le fabricant, il a retenu comme source l'étude de Vose pour documenter les proportions des types histologiques parmi les LTP. Toutefois, il a considéré les valeurs nord-américaines au lieu de celles de l'ensemble des juridictions incluses dans l'analyse de l'étude. Ces changements augmentent globalement l'impact budgétaire.
- Parts de marché du BV+CHP : Les parts de marché supposées par le fabricant sont sous-estimées, selon les experts consultés. En effet, cette nouvelle association procure des bénéfices cliniques jugés importants ainsi qu'un profil d'innocuité comparable à celui du protocole CHOP et meilleur que celui du protocole CHOEP. Ce changement augmente les coûts supplémentaires.
- Inclusion de la prophylaxie primaire avec le G-CSF : Dans l'analyse principale du fabricant, les coûts associés à cette prophylaxie ne sont pas considérés. Selon la monographie de produit du BV, une prophylaxie primaire est recommandée chez les patients qui utiliseront cette nouvelle association. L'INESSS a considéré cet élément dans ses analyses, ce qui entraîne un usage accru de cette prophylaxie chez les personnes traitées par la nouvelle association. Pour les patients qui sont traités par les protocoles CHOP et CHOEP, cette prophylaxie est administrée chez ceux âgés de 65 ans ou plus ou ceux présentant des facteurs de risque avec ces protocoles, ce qui représente une proportion appréciable de patients (70 %), selon les experts consultés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 Adcetris^{MC}, en association au protocole CHP, à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du LAGCs ALK + avec un score IPI ≥ 2 , du LAGCs ALK -, du LTP-NS ou de LTAI dont les cellules expriment le CD30, chez les patients qui n'ont jamais été traités (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements ^a	3 729 581 \$	4 256 780 \$	4 791 019 \$	12 777 380 \$
Nombre de personnes	51	58	65	174
IMPACT NET				
Établissements ^b	3 803 242 \$	3 784 998 \$	4 251 215 \$	11 839 455 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			6 709 024 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			17 055 966 \$

ALK - : Kinases du lymphome anaplasique négatif; ALK + : Kinases du lymphome anaplasique positif; CHOEP : Cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/étoposide/prednisone; CHOP : Cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone; CHP : cyclophosphamide/doxorubicine/prednisone; G-CSF : Facteur stimulant les colonies de granulocytes (filgrastim); IPI : Index pronostique international; LAGCs : Lymphome anaplasique à grandes cellules systémique; LTAI : Lymphome T angio-immunoblastique; LTP : Lymphome T périphérique; LTP-NS : Lymphome T périphérique non spécifique.

a L'impact brut concerne le coût du BV associé au protocole CHP. Lorsque seul le BV est considéré, l'impact brut sur trois ans est de 12 604 518 \$.

b Le coût des traitements subséquents et de la prophylaxie primaire avec le G-CSF est inclus dans les calculs.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de patients atteints d'un LTP de 5 % et d'une réduction de 15 % des parts de marché du BV+CHP (64, 72 et 81 %).

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de patients atteints d'un LTP de 10 % et d'une augmentation maximale de 10 % des parts de marché du BV+CHP (83, 94 et 100 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 11,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au BV. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 174 patients seraient traités au cours de ces années.

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

L'ajout d'une indication reconnue à Adcetris^{MC}, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 3,9 M\$ pour le traitement de 58 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 à Adcetris^{MC} – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens d'au plus 3 946 485 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de première intention du lymphome T périphérique exprimant le CD30	68 043 \$ en coût additionnel moyen par patient	58 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	47 548 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	53 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	53 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	16 375 jours

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au brentuximab védotine (BV), en association avec cyclophosphamide/doxorubicine/prednisone (CHP), sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention de certains sous-types de lymphome T périphérique exprimant le CD30.

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

Motifs de la position unanime

- Comparativement au cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone (CHOP), l'association BV+CHP permet d'améliorer de façon cliniquement significative la survie sans progression et la survie globale pour l'ensemble des patients avec un lymphome T périphérique exprimant le CD30, tel que défini dans l'indication reconnue proposée.
- Les avantages de l'association BV+CHP ne semblent pas se produire aux dépens d'une toxicité plus importante qu'avec le CHOP.
- L'association représente une option thérapeutique supplémentaire en première intention d'un lymphome lymphome anaplasique à grandes cellules systémique ALK + avec un score IPI (*International Prognostic Index*) ≥ 2 , d'un lymphome anaplasique à grandes cellules systémique ALK -, d'un lymphome T périphérique non spécifié ou d'un lymphome T angio-immunoblastique, à la condition que la maladie exprime le CD30.
- Le ratio coût-utilité incrémental de l'association BV+CHP, comparativement au protocole CHOP, est estimé à 41 108 \$/QALY gagné, ce qui en fait une option efficiente. Des résultats semblables sont observés dans une analyse supplémentaire qui compare cette association avec le protocole cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/étoposide/prednisone (CHOEP).
- L'ajout de cette indication reconnue au BV engendrerait des coûts supplémentaires de 11,8 M\$ pour les établissements de santé au cours des trois premières 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).

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du BV, en association avec CHP, pour le traitement du lymphome T périphérique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage était encadré par une indication de paiement.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Adcetris^{MC}

L'INESSS recommande à la ministre de modifier l'indication reconnue du BV sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du LAGCs. L'indication reconnue deviendrait la suivante :

- ◆ en monothérapie pour le traitement des personnes atteintes d'un lymphome anaplasique à grandes cellules systémique après l'échec d'au moins une chimiothérapie et dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Les autorisations sont données pour un maximum de 16 cycles de traitement.

Il est à noter que le brentuximab védotine n'est pas autorisé si la maladie est réfractaire à un traitement antérieur par ce médicament.

Istodax^{MC}

L'INESSS recommande de modifier l'indication reconnue de la romidepsine sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome T périphérique, afin d'accroître la concordance avec l'indication reconnue proposée pour Adcetris^{MC} et d'en préciser la restriction d'usage :

- ◆ en monothérapie pour le traitement du lymphome T périphérique récidivant ou réfractaire, chez les personnes :
 - qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques au moment de l'amorce du traitement;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La première autorisation et la deuxième sont d'une durée maximale de 2 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie ~~selon les critères de l'International Workshop Criteria for response assessment for non-Hodgkin's lymphomas (IWC)~~, confirmée par imagerie.

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

Les autorisations subséquentes sont d'une durée maximale de 4 mois.

Il est à noter que la romidepsine n'est pas autorisée à la suite d'un échec avec le brentuximab védotine, si celui-ci a été administré **en deuxième intention ou plus** pour le traitement du lymphome T périphérique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abouyabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, et coll.** A systematic review and meta-analysis of front-line anthracycline-based chemotherapy regimens for peripheral T-cell lymphoma. *ISRN Hematol* 2011;2011:623924.
- **Advani R, Horwitz S, Swaminathan L, et coll.** Response to A+CHP by CD30 expression in the ECHELON-2 trial (Abstract 7538) Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2019; 31 mai au 4 juin; Chicago, Illinois, USA.
- **Bossard C, Dobay MP, Parrens M, et coll.** Immunohistochemistry as a valuable tool to assess CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas: high correlation with mRNA levels. *Blood* 2014;124(19):2983-6.
- **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et coll.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:343-6.
- **Coiffier B, Federico M, Caballero D, et coll.** Therapeutic options in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev* 2014;40(9):1080-8.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer** : Statistiques canadiennes sur le cancer, 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2019.
- **D'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF et coll.** Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012;30(25) :3093-99.
- **D'Amore F, Gaulard P, Trümper L, et coll.** Peripheral T-cell lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(5):v108-15.
- **Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et coll.** Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10168):229-40.
- **Laribi K, Alani M, Truing C, et coll.** Recent advances in the treatment of peripheral T-cell lymphoma. *Oncologist* 2018;23(9):1039-53.
- **Maurer MJ, Ellin F, Srouf L, et coll.** International Assessment of Event-Free Survival at 24 months and Subsequent Survival in Peripheral T-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35(36):4019-26.
- **Pro B, Horwitz S, Trümper L, et coll.** Exploratory analysis of retreatment with brentuximab vedotin (BV) after frontline treatment with BV and CHP (A+CHP) for patients with CD30+ PTCL (Abstract omr97241) Affiche présentée au congrès T-cell Lymphoma Forum, 2020; 30 janvier au 1er février; La Jolla, Californie, USA.
- **Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et coll.** Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010;116(18):3418-25.
- **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et coll.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-90.
- **Vose J, Armitage J, Weisenburger D.** International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008;26(25):4124-30.

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).

BRIDION^{MC} – Décurarisation après un bloc neuromusculaire modéré ou profond

Avis transmis à la ministre en mai 2020

Marque de commerce : Bridion

Dénomination commune : Sugammadex sodique

Fabricant : Merck

Forme : Solution injectable

Teneurs : 100 mg/ml (2 et 5 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Bridion^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour la décurarisation à la suite d'un bloc neuromusculaire (BNM) modéré ou profond. Bien que la décurarisation immédiate n'ait pas fait l'objet des présents travaux, il est à noter que l'INESSS maintient sa recommandation antérieure d'inscrire Bridion^{MC} seulement pour celle-ci.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le sugammadex sodique est une γ -cyclodextrine qui agit comme antagoniste sélectif d'agents relaxants musculaires utilisés afin d'induire un BNM lors d'une anesthésie générale. Il encapsule ces agents et forme des complexes avec ceux-ci, ce qui entraîne la décurarisation du BNM. Il est indiqué « pour la décurarisation après un bloc neuromusculaire modéré à profond induit par le rocuronium ou le vécuronium chez les adultes qui doivent subir une chirurgie ». Actuellement, la néostigmine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase utilisé pour cette indication, est inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Il s'agit de la seconde évaluation par l'INESSS du sugammadex. Le fabricant demande la réévaluation du sugammadex pour la décurarisation après un BNM modéré ou profond, sur la base de nouvelles données portant sur la fréquence des complications pulmonaires postopératoires.

BREF HISTORIQUE

Décembre 2016 [Avis d'inscription à la Liste Établissements – Médicament d'exception](#)

À la première évaluation, l'indication reconnue pour le paiement proposée par l'INESSS concernait seulement l'emploi du sugammadex en situation d'urgence pour les adultes nécessitant une décurarisation immédiate. Cependant, le sugammadex n'est présentement pas inscrit pour cet usage sur la *Liste des médicaments – Établissements*, la ministre ayant sursis à sa décision.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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

Analyse des données

Dans l'évaluation précédente, l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique du sugammadex pour la décurarisation immédiate et pour la décurarisation d'un BNM modéré ou profond induit par le rocuronium ou le vécuronium. Il est à noter qu'un bénéfice clinique incrémental par rapport aux options actuellement inscrites a été reconnu uniquement pour la décurarisation immédiate, considérant que le sugammadex permet de réduire le temps passé sans oxygène pour les patients devant subir ce type d'intervention. Le sugammadex représente une alternative à la néostigmine dans le renversement d'un BNM modéré ou profond.

Dans les présents travaux, l'INESSS a examiné l'étude STRONGER (Bash 2019 et Kheterpal 2020). Il a également considéré l'étude POPULAR (Kirmeier 2019).

Étude STRONGER

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, multicentrique, à cohorte appariée sur deux périodes distinctes, qui a pour but d'évaluer si le choix de l'agent décurarisant entre le sugammadex et la néostigmine a un impact sur la fréquence des complications pulmonaires postopératoires. Cette étude inclut 45 712 personnes ayant reçu un agent décurarisant dans un hôpital américain utilisant la base de données *Multicenter perioperative outcomes group* (MPOG) entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 août 2018. Les personnes devaient avoir 18 ans ou plus, avoir subi une chirurgie électorale ayant nécessité une anesthésie générale avec intubation endotrachéale, et avoir reçu le rocuronium ou le vécuronium comme bloqueur neuromusculaire. Les patients traités dans les centres dans lesquels l'utilisation du sugammadex représente moins de 10 % de l'ensemble des BNM effectués, notamment, ont été exclus. Un appariement exact selon le site, l'âge, le sexe, la classe de l'état physique de l'American Society of Anesthesiologists (ASA), les comorbidités, l'indice de masse corporelle et le type d'intervention chirurgicale a permis un appariement de 22 856 personnes dans chacun des deux groupes. Les personnes incluses dans le premier groupe avaient reçu le sugammadex à une posologie de 1,8 à 4,4 mg/kg, ce qui équivaut à la posologie recommandée pour un BNM modéré à profond, plus ou moins 10 %. Les personnes du deuxième groupe avaient reçu la néostigmine, mais aucune information n'a été fournie sur la posologie reçue. Le paramètre d'évaluation principal est l'incidence de complications pulmonaires postopératoires incluant les pneumonies, la défaillance respiratoire et les autres complications pulmonaires majeures. Les principaux résultats sur l'efficacité sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude STRONGER (Bash 2019, Kheterpal 2020)

Paramètre d'évaluation	Sugammadex (n = 22 856)	Néostigmine (n = 22 856)	NST ajusté ^a (IC95 %)
Taux d'incidence de complications pulmonaires postopératoires ^{b,c} (%)	3,5	4,8	71,7 (58,3 à 96,4)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; NST : Nombre de sujets à traiter.

a Les NST ajustés ont été calculés en utilisant les rapports de cotes ajustés des modèles de régression logistique conditionnelle.

b Les complications pulmonaires postopératoires évaluées incluent : les pneumonies, la défaillance respiratoire et les autres complications pulmonaires majeures (pneumonie d'aspiration, pneumonie hypostatique, embolie pulmonaire iatrogénique, pneumothorax iatrogénique et infarctus).

c Les résultats portent sur la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 août 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).

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

- Bien que cette étude inclue un grand nombre de sujets et que les populations soient appariées, la qualité méthodologique de cette étude est faible considérant qu'il n'y a pas d'insu ni de répartition aléatoire.
- L'étude a été effectuée entre 2014 et 2018, et les périodes de traitement diffèrent entre les groupes. Cela représente une limite méthodologique, en raison de l'évolution des soins entre 2014 et 2018.
- Les caractéristiques de base des patients sont incomplètes. En effet, certaines informations ne sont pas détaillées, notamment la proportion de BNM modérés ou profonds, la proportion de chirurgies hautes de l'abdomen, la saturation en oxygène, le statut tabagique, l'historique des infections respiratoires dans les 30 jours précédant la chirurgie et la proportion de patients avec un ratio de *train-of-four* (TOF) supérieur à 0,9 avant l'extubation.
- Dans l'ensemble, la population étudiée semble associée à un risque de complications pulmonaires postopératoires supérieur à celle qui serait traitée au Québec, en raison notamment de la durée médiane des opérations, jugée élevée.
- Les sujets inclus dans les groupes sont similaires. Néanmoins, certaines différences ont été relevées.
 - La proportion du dernier *train-of-four count* (TOFC) de 3 ou 4 avant l'extubation est supérieure dans le groupe sugammadex comparativement au groupe néostigmine. De plus, la proportion dont le dernier TOFC n'est pas documenté est supérieure dans le groupe néostigmine.
 - La durée de l'opération a été traitée comme un paramètre continu. L'Institut juge qu'il aurait été souhaitable que ce paramètre soit traité de façon catégorique. En effet, le risque de complications pulmonaires postopératoires semble, par exemple, plus faible pour les opérations dont la durée est inférieure à deux heures (O'Neill 2019). La valeur du premier quartile pour la durée laisse supposer que la proportion de patients dont la durée de la chirurgie est inférieure à deux heures est plus grande dans le groupe sugammadex comparativement au groupe néostigmine.
- Les traitements décurarisants reçus lors de l'étude ne sont pas bien détaillés. La néostigmine est un comparateur approprié puisqu'il s'agit du premier choix de traitement pour la décurarisation après un BNM.
- Globalement, le paramètre principal de l'étude est jugé acceptable. En effet, le paramètre composite utilisé inclut les complications pulmonaires postopératoires les plus notables.
- Les analyses de sensibilité fournies sont insuffisantes pour pallier les incertitudes associées aux nombreuses limites méthodologiques.

Les résultats montrent une diminution de l'incidence de complications pulmonaires postopératoires pour la décurarisation après un BNM renversé par le sugammadex, comparativement à la néostigmine. Cette différence représente une réduction de 1,3 % du taux d'incidence absolu du paramètre composite de complications pulmonaires postopératoires, équivalente à une diminution du risque relatif d'environ 30 %. L'ampleur de cette différence, bien que jugée modeste par les experts, pourrait être considérée comme cliniquement significative considérant que le paramètre composite évalue les complications pulmonaires graves. Cependant, en raison des lacunes méthodologiques relevées, les conclusions sont trop empreintes d'incertitude pour être retenues.

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

Étude POPULAR

L'étude observationnelle prospective POPULAR (Kirmeier), qui porte sur 22 803 personnes recrutées dans 211 sites à travers l'Europe, visait à déterminer si l'induction d'un BNM, la surveillance de la fonction neuromusculaire ou l'utilisation d'un agent décurarisant modifient les risques de complications pulmonaires postopératoires. Ses résultats ne montrent pas de différence quant à l'incidence de complications pulmonaires postopératoires entre les personnes ayant reçu le sugammadex comparativement à celles qui ont reçu la néostigmine. Il est à noter qu'environ 50 % des personnes ayant subi un BNM ont reçu un agent de décurarisation; parmi celles-ci, environ 2 000 ont reçu le sugammadex comparativement à environ 7 000 dans le groupe néostigmine. De plus, le paramètre composite utilisé dans cette étude incluait des complications pulmonaires postopératoires dont la sévérité est faible, dont l'atélectasie.

Conclusion

Après l'analyse de ces données, l'INESSS ne peut conclure à une réduction du risque de complications pulmonaires postopératoires en faveur du sugammadex. En effet, bien que les résultats semblent montrer une tendance, l'ampleur modeste de la réduction des complications pulmonaires postopératoires, couplée à l'incertitude élevée des résultats inhérente aux limites méthodologiques de l'étude STRONGER, ainsi que l'absence de concordance entre les conclusions des études sur le sujet ne permettent pas de confirmer un bénéfice clinique incrémental. Par conséquent, le sugammadex reste une alternative à la néostigmine dans le renversement d'un BNM modéré ou profond.

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

À la suite d'une baisse de prix, celui soumis pour une fiole de 200 et de 500 mg de sugammadex est maintenant de 95,93 et 199 \$, respectivement. Pour la décurarisation d'un BNM modéré, sur la base d'une administration unique de 2 mg/kg, son coût de traitement est de ■■■ \$. Il est supérieur à celui de la néostigmine, laquelle est administrée en concomitance avec le glycopyrrolate (■■■ à ■■■ \$ pour les deux produits, selon la dose retenue). Pour la décurarisation d'un BNM profond, à raison d'une dose unique de 4 mg/kg, le coût de traitement au sugammadex est de ■■■ \$. Il est également supérieur à celui de la combinaison de la néostigmine et du glycopyrrolate (■■■ à ■■■ \$, selon la dose retenue). Tous les coûts sont calculés pour un patient dont le poids est de 76 kg et les pertes en médicaments, selon leur durée de stabilité, sont considérées.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une nouvelle analyse non publiée portant sur les adultes subissant une chirurgie sous anesthésie générale, avec un bloc neuromusculaire modéré ou profond. Elle a notamment pour objectif d'estimer les coûts évités par chirurgie avec l'utilisation du sugammadex, comparativement à la néostigmine administrée conjointement au glycopyrrolate, en lien avec les complications pulmonaires postopératoires. Cependant, comme mentionné précédemment, la fréquence des complications observée dans l'étude STRONGER est sujette à trop d'incertitude; puisqu'elle constitue l'unique donnée clinique soutenant la présente analyse de coûts, l'INESSS n'a pu retenir cette dernière ni les conclusions qui en découlent. Il juge toutefois que l'analyse coût-conséquences réalisée lors de l'évaluation antérieure serait toujours d'actualité, à la différence près que pour cette évaluation-ci, le prix retenu aux fins des calculs du coût en médicament est légèrement inférieur.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 coût-conséquences comparant le sugammadex à la combinaison néostigmine/glycopyrrolate pour la décurarisation du bloc neuromusculaire modéré ou profond (INESSS)

		Sugammadex	Néostigmine/ glycopyrrolate
EFFICACITÉ			
Délai médian (en minutes) de récupération ^{a,b} (intervalle des valeurs minimale et maximale)	Bloc modéré	1,4 (0,9 à 5,4)	18,5 (3,7 à 106,9)
	Bloc profond	2,7 (1,2 à 16,1)	49,0 (13,3 à 145,7)
Délai de récupération ^b		Prévisible, intervalle de confiance étroit	Imprévisible, intervalle de confiance large
Avantage le sugammadex			
INNOCUITÉ			
Risque de bloc neuromusculaire résiduel ^c		0 %	43 %
COÛT EN MÉDICAMENT PAR INTERVENTION			
Bloc neuromusculaire modéré		\$	à \$
Bloc neuromusculaire profond		\$	à \$
Avantage la néostigmine			

a Délai de récupération d'un rapport $T_4/T_1 \geq 0,9$ après l'injection de l'agent décurarisant. Ce rapport correspond à l'intensité de la quatrième réponse par rapport à la première à la suite d'une stimulation au train de quatre (Td_4 ou *Train of four*).

b Les résultats proviennent de l'essai de Blobner (2010) pour le BNM modéré et de Jones (2008) pour le BNM profond.

c Les résultats proviennent de l'essai de Brueckmann (2015).

Les constats émis lors de l'évaluation antérieure sont toujours valables : pour les BNM modérés ou profonds, le sugammadex est associé à une récupération musculaire plus rapide et prévisible que celle obtenue avec la néostigmine. Toutefois, la transposition de cet avantage sur l'utilisation des ressources demeure indéterminée. De surcroît, bien que la survenue d'un BNM résiduel semble inférieure, aucun avantage clinique significatif pour le patient n'est clairement établi. Ces constats s'accompagnent de celui d'un coût par décurarisation plus élevé avec le sugammadex, et ce, tant pour le bloc modéré que pour le profond.

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 pratiques de décurarisation au Québec n'ont pas changé de façon notable depuis la dernière évaluation du sugammadex par l'INESSS en 2016.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du sugammadex pour la décurarisation des blocs neuromusculaires modérés à profonds chez les adultes devant subir une chirurgie. Elle repose notamment sur des écrits scientifiques, des données d'utilisation de vie réelle 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 chirurgies au Québec (sur 3 ans)	644 907, 646 383 et 647 741	644 907, 646 383 et 647 741
Proportion de chirurgies nécessitant un BNM	%	32,1 %
Proportion des BNM réalisés avec le rocuronium	%	100 %
Proportion de BNM avec une décurarisation par un agent pharmacologique	%	45 %
Proportion de BNM		
Modéré	%	83 %
Profond	%	17 %
Nombre de BNM décurarisé (sur 3 ans)		
Modéré	et	68 729, 68 886 et 69 031
Profond		23 473, 23 527 et 23 577
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du sugammadex (sur 3 ans)		
BNM modéré	%, % et %	2 %, 4 % et 6 %
BNM profond		31 %, 42 % et 50 %
Provenance des parts de marché	Néostigmine	Néostigmine
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût d'un BNM avec le sugammadex et la néostigmine/glycopyrrolate, respectivement		
Modéré	\$ et	\$ et
Profond		
Considération des pertes	Oui	Oui

BNM : Bloc neuromusculaire.

Selon le fabricant, pour la décurarisation par le sugammadex de blocs neuromusculaires modérés ou profonds, un impact budgétaire net sur trois ans de \$ est estimé sur le budget des établissements de santé.

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

- Proportion de BNM nécessitant une décurarisation par un traitement pharmacologique : Bien que la documentation scientifique retenue par le fabricant pour cette donnée soit de source canadienne, il a été jugé par les experts consultés que la proportion qui en découle serait surestimée pour le contexte de soins québécois. Afin de dériver le pourcentage le plus probable, une proportion spécifique à chacun des blocs a plutôt été retenue : il s'agit de 40 % des blocs modérés et du deux tiers des blocs profonds. En prenant en considération la part relative de chacun de ces blocs, une valeur pondérée de 45 % est obtenue quant à la proportion de BNM nécessitant une décurarisation par un agent pharmacologique. La rétention de cette proportion, inférieure à celle du fabricant, a pour effet de réduire le marché ciblé, et, ainsi, les estimations budgétaires.
- Parts de marché du sugammadex (blocs modérés) : Selon les experts consultés, les parts retenues par le fabricant seraient sous-estimées. Bien qu'elles proviennent de données d'utilisation réelles d'autres provinces canadiennes, il a été jugé que pour le marché québécois, elles devraient 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).

revues à la hausse, pour atteindre 6 % à la troisième année. Cette modification a pour effet d'augmenter le nombre de décurarisations pour un bloc modéré, et, ainsi, l'impact budgétaire. Toutefois, il ne peut être totalement écarté que des parts de marché de la moitié inférieure pourraient être observées; elles constitueraient vraisemblablement la borne minimale du marché; cela a donc été testé en analyse de sensibilité.

- Coût d'un BNM avec la néostigmine/glycopyrrolate : Selon la source retenue, la dose de néostigmine par bloc neuromusculaire peut varier de 0,5 mg à près de 5 mg, ce qui génère de l'incertitude quant au coût précis à retenir pour la décurarisation de chacun. Sur cette base, une simple moyenne arithmétique du coût minimal et maximal a été retenue pour chacun de types de blocs. Il convient de noter que les prix utilisés aux fins des calculs de coûts proviennent des contrats d'achats du regroupement des établissements de santé de la région de Montréal. Comparativement à ceux retenus par le fabricant, ces coûts pour la néostigmine/glycopyrrolate sont inférieurs, ce qui fait que l'impact budgétaire net se trouve affecté à la hausse.

Impacts budgétaires de l'inscription de Bridion^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour la décurarisation d'un BNM modéré ou profond (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	1 505 466 \$	2 142 448 \$	2 645 788 \$	6 293 702 \$
Nombre de décurarisations	8 534	12 476	15 792	36 802
IMPACT NET				
Établissements	1 434 537 \$	2 039 093 \$	2 515 336 \$	5 988 966 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^a			5 636 819 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^b			7 283 678 \$

a Les parts de marché du sugammadex, pour les blocs modérés, ont été diminuées de 50 % (1, 2 et 3 %).

b Une expansion du marché est supposée pour les blocs profonds, au détriment des blocs modérés, pour atteindre une répartition de 18,7 et 81,3 %, respectivement. De plus, une augmentation des parts de marché du sugammadex est considérée aux années 2 et 3, pour les blocs profonds (31, 46 et 60 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 6 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'inscription du sugammadex pour la décurarisation des blocs neuromusculaires modérés et profonds. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle près de 37 000 procédures de décurarisation auraient lieu au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire le sugammadex sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour la décurarisation d'un bloc neuromusculaire modéré ou profond.

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 du sugammadex a déjà été reconnue pour la décurarisation immédiate et pour la décurarisation d'un BNM modéré ou profond induit par le rocuronium

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

ou le vécuronium.

- Les résultats sur la réduction des complications pulmonaires postopératoires sont jugés trop incertains pour reconnaître un bénéfice clinique incrémental par rapport à la néostigmine pour la décurarisation d'un BNM modéré ou profond.
- Le sugammadex représente une alternative à la néostigmine dans le renversement d'un BNM modéré ou profond.
- Comparativement à la néostigmine administrée en concomitance avec le glycopyrrolate, le sugammadex a un coût de traitement beaucoup plus élevé, qui ne peut être justifié par des bénéfices cliniques tangibles. Ainsi, pour la décurarisation d'un bloc neuromusculaire tant modéré que profond, il constitue une option non efficiente.
- Son inscription pour la décurarisation d'un BNM modéré ou profond engendrerait sur le budget des établissements des coûts de l'ordre de 6 M\$ au cours des trois prochaines années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments (notamment l'absence de bénéfices cliniques tangibles et l'ampleur du différentiel de coût de traitement comparativement à la néostigmine) et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du sugammadex pour la décurarisation d'un bloc neuromusculaire modéré ou profond ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'INESSS maintient sa recommandation antérieure d'inscrire le sugammadex seulement pour la décurarisation immédiate, selon l'indication reconnue pour le paiement proposée émise en décembre 2016 :
 - ◆ en situation d'urgence pour les adultes nécessitant une décurarisation immédiate après un bloc neuromusculaire induit par une dose unique de rocuronium.
- Advenant une entente d'inscription, considérant que l'INESSS en a reconnu la valeur thérapeutique, l'indication reconnue pour le paiement proposée pour le sugammadex deviendrait la suivante :
 - ◆ pour la décurarisation immédiate et pour la décurarisation après un bloc neuromusculaire modéré ou profond induit par le rocuronium chez l'adulte.
- À partir de l'analyse, chaque réduction de 1 % du prix du sugammadex réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 62 937 \$.
- À titre de rappel, avant la baisse actuelle, le prix soumis pour la fiole de 200 et de 500 mg était de ■ et ■ \$, respectivement. Il s'agit donc d'une baisse approximative de 7 à 10 %.
- Lors de l'évaluation précédente ([INESSS 2016](#)), une analyse d'impact budgétaire portant sur l'inscription du sugammadex pour la décurarisation en situation d'urgence a été réalisée. Lorsque la baisse de prix actuelle est considérée et que le poids corporel retenu pour un patient est de 76 kg plutôt que de 70 kg (en raison du changement des conventions de l'INESSS), il appert que le coût d'une décurarisation immédiate en situation d'urgence serait de près de ■ \$ et que l'impact sur 3 ans passerait de 148 179 à 222 269 \$. Ces coûts s'ajouteraient à ceux estimés dans la présente analyse portant sur les blocs modérés et profonds, pour un total général variant de 6,1 à 6,2 M\$ au cours des trois premières années suivant l'inscription du sugammadex.
- Entre le moment de la délibération par le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription et la transmission de la recommandation à la ministre, les membres 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).

permanence de l'INESSS ont pris connaissance de la publication de Togioka (2020), un essai à répartition aléatoire de phase 4 qui avait pour but de comparer l'incidence de complications pulmonaires postopératoires entre le sugammadex et la néostigmine. Il a été considéré que les résultats de cette nouvelle publication ne modifieraient pas les conclusions citées précédemment. En effet, les résultats de l'étude n'ont pas montré de réduction des complications pulmonaires postopératoires en faveur des patients traités au sugammadex par rapport à la néostigmine. De plus, il ne semble pas y avoir de réduction des complications majeures telles que les pneumonies, les pneumonies d'aspiration, les pneumothorax et les défaillances respiratoires.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bash LD, Vaughn MT, Juang Y, et coll.** Reducing pulmonary complications after surgery in patients receiving reversal of neuromuscular blockade: analysis from the multicenter perioperative outcomes group. Affiche présentée au congrès annuel de l'American College of Surgeons - Quality and Safety Conference, du 19 au 22 juillet 2019, Washington, DC, USA.
- **Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, et coll.** Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27(10):874-81.
- **Brueckmann B, Sasaki N, Grobara P, et coll.** Effects of sugammadex on incidence of postoperative residual neuromuscular blockade: a randomized, controlled study. *Br J Anaesth* 2015;115(5):743-51.
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS)**, Bridion^{MC} - Décurarisation après un bloc neuromusculaire. Décembre 2016. 2016: Québec, QC.
- **Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, et coll.** Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008;109(5):816-24.
- **Kheterpal S, Vaughn MT, Dubovoy TZ, et coll.** Sugammadex versus neostigmine for reversal of neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications (STRONGER): a multicenter matched cohort analysis. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2020. [Epub ahead of print]
- **Kirmeier E, Eriksson LI, Lewald H, et coll.** Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2019;7(2):129-40.
- **O'Neill M.** (28 avril 2019). Pulmonary for non-pulmonary predictive factors for post-operative pulmonary complications. School of Clinical Medicine Discipline of Anaesthesiology and Critical Care, University of KwaZulu-Natal, [En ligne. Page consultée le 24 février 2020], https://anaesthetics.ukzn.ac.za/Libraries/Londiwes_uploads/28_June_2019_-_Pulmonary_for_Non-Pulmonary_-_M_O_Neil.pdf.
- **Togioka BM, Yanez D, Aziz MF, et coll.** Randomised controlled trial of sugammadex or neostigmine for reversal of neuromuscular block on the incidence of pulmonary complications in older adults undergoing prolonged surgery. *Br J Anaesth* 2020. [Epub ahead of print]

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).

CABOMETYX^{MC} – Carcinome hépatocellulaire

Avis transmis à la ministre en mai 2020

Marque de commerce : Cabometyx

Dénomination commune : Cabozantinib

Fabricant : Ipsen

Forme : Comprimé

Teneurs : 20 mg, 40 mg et 60 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Cabometyx^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) ayant déjà été traités au sorafenib, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du carcinome hépatocellulaire, chez les personnes ayant déjà été traitées par le sorafenib :
 - dont la maladie a progressé malgré l'administration d'une ou deux thérapies systémiques pour le traitement du carcinome hépatocellulaire;
et
 - dont la fonction hépatique est préservée, correspondant au stade Child-Pugh A;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

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

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 cabozantinib est un inhibiteur de multiples récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK), lesquels contribuent à la croissance tumorale et à l'angiogenèse, au remodelage osseux pathologique, à la pharmacorésistance et à l'évolution métastatique du cancer. Il s'administre par voie orale et est entre autres indiqué « pour le traitement du carcinome hépatocellulaire chez les patients ayant déjà été traités par le sorafenib ». Il s'agit de la première évaluation de Cabometyx^{MC} par l'INESSS pour le traitement du CHC, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le CHC est une tumeur maligne des cellules du parenchyme hépatique et représente plus de 90 % des cas de cancer du foie (Llovet 2016). La Société canadienne du cancer estime qu'en 2019, 810 nouveaux cas de cancer du foie ont été diagnostiqués au Québec et que 325 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Plus de 80 % des CHC sont associés à une cirrhose hépatique dont l'étiologie est le plus souvent liée à une hépatite virale B (HVB), à une hépatite virale C (HVC) ou à l'abus d'alcool (Llovet). Il s'agit d'un type de cancer agressif qui ne provoque généralement des symptômes qu'à un stade avancé de la maladie. Par conséquent, la plupart des personnes atteintes sont diagnostiquées tardivement et présentent un mauvais pronostic (Block 2010, Daher 2018).

Le CHC de stade avancé non résécable ou métastatique est incurable. Son pronostic dépend non seulement du stade de la maladie, mais aussi du statut fonctionnel hépatique et de l'état général du patient. Lorsque les patients ne peuvent bénéficier d'une thérapie locorégionale palliative (embolisation, chimioembolisation ou radioembolisation), une thérapie ciblée avec le sorafenib (Nexavar^{MC}) ou le lenvatinib (Lenvima^{MC}) est actuellement le traitement de référence. Pour les patients dont la maladie a progressé pendant le traitement au sorafenib, le régorafenib (Stivarga^{MC}) est disponible, à certaines conditions. Il n'existe pas de traitement standard à la suite d'un échec au lenvatinib.

Besoin de santé

Le pronostic des patients atteints d'un CHC avancé non résécable est sombre. À ce stade de la maladie, les options thérapeutiques sont limitées. Il existe un besoin de traitements mieux tolérés, qui prolongent la survie et augmentent la qualité de vie des patients.

Analyse des données

Parmi les données analysées, l'étude CELESTIAL (Abou-Alfa 2018) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte ajustée par appariement, non publiée.

L'étude CELESTIAL est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du cabozantinib à celles d'un placebo chez les patients atteints d'un CHC non admissibles à un traitement curatif. Les 707 sujets inclus

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

dans l'étude devaient notamment présenter une progression radiologique documentée suivant l'administration d'une ou deux thérapies systémiques palliatives pour le traitement du CHC, déjà avoir été traités au sorafenib et présenter une fonction hépatique non altérée (stade Child-Pugh A) ainsi qu'un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la région géographique (Asie ou autres), les facteurs étiologiques de la maladie (hépatite B (VHB) [avec ou sans hépatite C (VHC)], VHC sans VHB associée, autres) ainsi qu'en fonction de la présence d'une dissémination extrahépatique, d'un envahissement macrovasculaire ou des deux. Les patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir, selon un ratio 2:1, le cabozantinib à raison d'une dose quotidienne de 60 mg ou un placebo, en ajout aux meilleurs soins de soutien. Les traitements étaient poursuivis aussi longtemps qu'un bénéfice clinique était observé selon le jugement de l'investigateur ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou les doses pouvaient être réduites. Le *crossover* n'était pas permis lors de la progression.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Trois analyses étaient prévues au protocole pour évaluer ce paramètre, soit après la survenue de 50, 75 et 100 % des décès attendus. Si le cabozantinib s'avérait supérieur au placebo dans l'une des analyses de la survie globale, les paramètres secondaires de la survie sans progression et de la réponse objective étaient évalués en parallèle selon un seuil de signification statistique de 0,04 et 0,01, respectivement, et les analyses subséquentes n'étaient pas réalisées. La seconde analyse intermédiaire, laquelle est considérée comme l'analyse finale, a été réalisée après la survenue de 78 % des événements attendus, soit 484 décès. Le seuil de signification statistique de cette analyse a été établi à 0,02 selon la méthode de Lan-DeMets O'Brien-Fleming. Les principaux résultats de cette analyse, obtenus après un suivi médian de 22,9 mois, selon une population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CELESTIAL (Abou-Alfa 2018)

Paramètre d'efficacité	Cabozantinib ^a (n = 470)	Placebo ^a (n = 237)	RRI (IC95 %) et valeur p
Survie médiane globale	10,2 mois	8,0 mois	0,76 (0,63 à 0,92) p = 0,005 ^b
Survie médiane sans progression ^c	5,2 mois	1,9 mois	0,44 (0,36 à 0,52) p < 0,001 ^d
Réponse objective ^{c,e}	4 %	< 1 %	p = 0,009 ^f

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

a Tous les patients reçoivent les meilleurs soins de soutien.

b Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,02, calculé selon la méthode de Lan-DeMets O'Brien-Fleming.

c Évaluation par les investigateurs selon les critères RECIST version 1.1 (Eisenhauer 2009).

d Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,04.

e Pourcentage de patients présentant une réponse complète ou partielle.

f Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification 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 est jugée de bonne qualité méthodologique.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments jugés pertinents.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes, y compris les niveaux d'alpha-fetoprotéine et les facteurs étiologiques 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).

- Le plan statistique est adéquat et permet d'apprécier la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponses objectives.
- Le paramètre d'évaluation principal, la survie globale, constitue le paramètre d'importance clinique reconnu.

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

- En raison de la récente disponibilité du régorafenib, le placebo ne constitue plus le comparateur le plus pertinent. Toutefois, au moment de la planification de l'étude, aucun standard de traitement n'était établi. Dans ces circonstances, le placebo est un comparateur adéquat.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. L'âge médian des patients est de 64 ans, 82 % sont des hommes, 56 % sont caucasiens et 34 % sont asiatiques. Ils présentent un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 (53 %) ou de 1 (47 %) et une atteinte hépatique de classe A selon la classification de Child-Pugh (99 %). Tous les patients ont déjà été traités au sorafenib, en majorité en première intention (97 %), et 27 % ont reçu deux thérapies systémiques pour le traitement du CHC. La majorité des patients (97 %) ont présenté une progression de leur maladie pendant leur traitement au sorafenib.
- La population de l'étude ne correspond qu'à une faible proportion de patients atteints d'un CHC à un stade avancé puisqu'elle n'inclut que les sujets présentant un bon état général (ECOG 0 ou 1) ainsi qu'une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A). En pratique clinique, les patients présentent généralement une atteinte de la fonction hépatique plus importante et un état de santé plus détérioré. Ainsi, les experts estiment que peu de patients québécois pourront bénéficier du cabozantinib selon les critères de l'étude.

Les résultats obtenus dans la seconde analyse intermédiaire pour la survie globale, après un suivi médian de 22,9 mois, démontrent que le cabozantinib prolonge la survie globale de 2,2 mois, par rapport au placebo, ce qui correspond à une réduction du risque de mortalité de 24 %. Le gain de survie global est jugé modeste, mais cliniquement significatif à ce stade de la maladie. Les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinies de survie globale suggèrent un bénéfice en faveur du cabozantinib dans la plupart des sous-groupes. Le gain de survie sans progression est cohérent avec les bénéfices observés sur la survie globale. En ce qui a trait aux taux de réponse, aucune réponse complète et peu de réponses partielles (4 %) ont été observées avec le cabozantinib. De l'avis des experts, la prolongation de la survie globale semble principalement attribuable à la stabilisation de la maladie.

Quant à l'innocuité, les événements indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquemment rapportés avec le cabozantinib, comparativement au placebo, sont le syndrome mains-pieds (17 % contre 0 %), l'hypertension artérielle (16 % contre 2 %), l'élévation des taux d'aspartate aminotransférase (12 % contre 7 %), la fatigue (10 % contre 2 %) et la diarrhée (10 % contre 2 %). Le pourcentage de patients ayant cessé le traitement en raison des événements indésirables liés à celui-ci est supérieur dans le groupe ayant reçu le cabozantinib (16 % contre 3 %). Dans le groupe ayant reçu le cabozantinib, la prise en charge des événements indésirables a nécessité l'interruption du traitement chez 84 % des patients et une réduction de la dose chez 62 % des patients. De l'avis des experts, la toxicité du cabozantinib est jugée importante, mais acceptable pour ces patients.

La qualité de vie a été mesurée au moyen du questionnaire *EuroQol Group 5-dimensional 5-levels* (EQ-5D-5L), lequel inclut l'*EuroQol* visual analogue scale (EQ-VAS). Cet outil est largement utilisé 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).

recherche clinique chez diverses populations, mais n'est pas spécifique au carcinome hépatocellulaire. La proportion de patients ayant rempli le questionnaire est demeurée supérieure à 85 % dans chacun des groupes jusqu'à la semaine 33. Par la suite, le groupe placebo était constitué de moins de 20 sujets. Les scores de qualité de vie se sont avérés numériquement plus faibles avec le cabozantinib par rapport au placebo, mais l'ampleur des différences n'atteint pas le seuil de signification clinique.

Comparaison indirecte

En l'absence d'étude comparant directement le cabozantinib et le régorafenib pour le traitement du CHC avancé non résécable, le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement non publiée. L'analyse inclut les données de l'étude CELESTIAL (Abou-Alpha 2018) et celles de l'étude RESORCE (Bruix 2017), et porte exclusivement sur les patients dont le seul traitement antérieur était le sorafenib. La comparaison a été ajustée en appariant, à l'aide d'une approche similaire au score de propension pondéré, plusieurs facteurs pronostics et modificateurs de l'effet. Dans le scénario de base, l'appariement est réalisé selon le groupe d'âge, le sexe, la race, la région géographique, l'ECOG, le stade Child-Pugh, la durée du traitement antérieur par sorafenib, la présence d'une dissémination extrahépatique, la présence d'une invasion macrovasculaire, l'étiologie de la maladie (VHB, alcool, VHC) et les taux d'alpha-fœtoprotéine. Les paramètres analysés sont la survie globale, la survie sans progression et l'innocuité.

Les résultats suggèrent un bénéfice en faveur du cabozantinib sur la survie médiane sans progression, mais une efficacité similaire entre les deux traitements sur la survie médiane globale puisque les intervalles de confiance se chevauchent. En ce qui concerne l'innocuité, le cabozantinib et le régorafenib semblent présenter un profil comparable, à l'exception des diarrhées survenant plus fréquemment avec le cabozantinib.

De l'avis de l'INESSS, ces résultats sont empreints d'incertitude. Dans le scénario de base, l'appariement selon les différents facteurs pronostics et modificateurs de l'effet n'a pu être réalisé que chez 265 des 707 patients de l'étude CELESTIAL (37 %), ce qui pourrait influencer les résultats. De plus, l'appariement n'a pas considéré certains facteurs pronostics pertinents, notamment le délai entre l'arrêt du sorafenib et l'introduction de l'agent subséquent, ainsi que le délai depuis le diagnostic du CHC. Par ailleurs, l'importante différence observée dans les résultats de survie sans progression entre les groupes placebo des études (RRI = 0,688) suggère un déséquilibre résiduel (non contrôlé par l'appariement) entre les populations des deux études, ce qui compromet la validité des résultats obtenus sur ce paramètre. Les différences entre les études au niveau des critères d'évaluation de la progression radiologique et de la fréquence des évaluations par imagerie pourraient être trop importantes pour permettre un ajustement approprié.

Compte tenu des limites énoncées, le bénéfice de survie sans progression en faveur du cabozantinib ne peut être retenu. Malgré l'incertitude entourant cette analyse, à la lumière des résultats de survie médiane globale, l'efficacité du cabozantinib est jugée comparable à celle du régorafenib chez les patients dont le seul traitement antérieur était le sorafenib. Bien que l'incidence de certains événements indésirables diffère légèrement entre le cabozantinib et le régorafenib, leur profil d'innocuité est jugé comparable.

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

Perspective du patient

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

Perspective du clinicien

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent d'une lettre reçue d'un clinicien ainsi que de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les patients atteints d'un CHC avancé non résécable ou métastatique ont peu d'options thérapeutiques à la suite d'un échec ou d'une intolérance à un traitement de première intention. Les patients dont la maladie progresse sous sorafenib peuvent recevoir le régorafenib s'ils ont été en mesure de recevoir une dose de sorafenib supérieure ou égale à 400 mg par jour pendant au moins 20 des 28 derniers jours précédant son arrêt et s'ils présentent toujours un bon état général ainsi qu'une fonction hépatique préservée, ce qui représente peu de patients.

Le cabozantinib constitue une option de traitement intéressante chez les patients ayant déjà été traités au sorafenib puisque les données démontrent qu'il prolonge la survie médiane globale des patients par rapport au placebo. Il s'agit d'une autre option de traitement, en particulier pour les patients qui ne satisfont pas le critère de remboursement du régorafenib en raison de la dose de sorafenib administrée au cours du mois précédant son arrêt. En effet, de l'avis des cliniciens, l'utilisation du cabozantinib devrait être indépendante de la dose de sorafenib administrée au cours du mois précédant son arrêt afin de correspondre aux conditions de l'étude CELESTIAL. Selon ces derniers, il serait légitime d'utiliser le cabozantinib chez les patients pour lesquels une tolérance acceptable du traitement est attendue en fonction des types de toxicités observés avec le sorafenib et de la toxicité attendue du traitement. Ils rapportent que chez les patients ayant été en mesure de recevoir une dose de sorafenib supérieure ou égale à 400 mg par jour pendant au moins 20 des 28 derniers jours précédant son arrêt, le choix de traitement entre le régorafenib et le cabozantinib sera tributaire des particularités de leur profil d'innocuité.

Le choix des traitements à la suite d'un échec ou d'une intolérance au lenvatinib constitue un enjeu pour les cliniciens en raison du peu de données disponibles. Certains cliniciens, y compris l'auteur de la lettre, sont d'avis qu'il serait raisonnable d'envisager le cabozantinib chez les patients réfractaires au lenvatinib si leur statut de performance et leur fonction hépatique le leur permettent. Ils soulignent qu'aucune donnée ne suggère que l'efficacité des thérapies de deuxième intention serait influencée par la thérapie précédente. Toutefois, l'avis de conformité du cabozantinib octroyé par Santé Canada restreint son usage chez les patients ayant déjà été traités au sorafenib.

La séquence de traitement à privilégier reste à définir à la suite d'un échec ou d'une intolérance au régorafenib ou au cabozantinib chez les patients atteints d'un CHC avancé non résécable ou métastatique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du cabozantinib est démontrée pour le traitement du CHC, chez les patients ayant déjà été traités au sorafenib.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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

- Un gain de survie médiane globale de 2,2 mois en faveur du cabozantinib a été observé par rapport au placebo. Ce gain est jugé modeste, mais cliniquement significatif à ce stade de la maladie.
- Le gain de survie sans progression est cohérent avec les résultats de survie globale.
- Les bénéfices cliniques du cabozantinib sont observés dans une population représentant une faible proportion de patients atteints d'un CHC à un stade avancé. En pratique, ces derniers présentent généralement une atteinte de la fonction hépatique plus importante et un moins bon état de santé que la population admise dans l'étude.
- La toxicité du cabozantinib est jugée importante, mais acceptable.
- L'efficacité et l'innocuité du cabozantinib sont jugées comparables à celles du régorafenib.
- Le cabozantinib représente une option de traitement supplémentaire pour les patients ayant déjà été traités au sorafenib.

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

Le prix de vente garanti pour des comprimés de 20, 40 et 60 mg de cabozantinib est de 293,33 \$. Le coût de 28 jours de traitement à la dose recommandée de 60 mg par jour est de 8 213 \$. Il est supérieur à celui du régorafenib (6 100 \$).

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 cabozantinib, en ajout aux meilleurs soins de soutien (MSS), comparativement aux MSS seuls pour le traitement des patients atteints d'un CHC à un stade avancé et ayant été préalablement traités au sorafenib. Une analyse a également été conduite afin de comparer le cabozantinib au régorafenib. Ces analyses :

- se basent sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- portent sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuient principalement sur les données de l'étude CELESTIAL pour la comparaison avec les MSS et sur celles de la comparaison indirecte ajustée pour la comparaison avec le régorafenib. Dans cette dernière, la durée moyenne de traitement est présumée similaire à la durée de survie sans progression. Ces données sont extrapolées sur l'horizon temporel au moyen de différents modèles paramétriques;
- incluent des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie tirées de l'étude CELESTIAL, obtenues avec le questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D). Des décrets d'utilité sont appliqués pour tenir compte des effets indésirables associés à chaque traitement;
- sont réalisées selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables ainsi que des coûts indirects engagés en raison des pertes de productivité.

Selon le fabricant et d'après une analyse probabiliste, son RCUI comparativement au placebo est de ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est respectivement de ■ et ■ %. Comparativement au régorafenib, son RCUI est estimé à ■ \$ par QALY gagné, résultat notamment expliqué par un coût

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

incrémental de ■■■ \$. Selon les analyses de sensibilité effectuées, le RCUI pourrait varier de ■■■ à ■■■ \$/QALY gagné.

Dans l'ensemble, l'INESSS considère que la qualité méthodologique du modèle du fabricant est adéquate. Toutefois, il juge que les MSS constitueraient un comparateur du cabozantinib seulement pour une minorité de patients, à savoir ceux qui ne sont pas admissibles au régorafenib en raison d'une mauvaise tolérance au sorafenib et ceux qui recevraient le cabozantinib en troisième intention de traitement. Ceci rend ce comparateur peu pertinent pour évaluer l'efficacité du cabozantinib. Par ailleurs, pour ces deux populations, l'étude CELESTIAL ne permet pas de cerner adéquatement l'avantage du cabozantinib comparativement aux MSS. Compte tenu du fait que l'INESSS estime que le cabozantinib et le régorafenib sont dotés d'une efficacité et d'une innocuité comparable, le devis d'analyse de type coût-utilité n'est pas retenu. L'INESSS a cependant réalisé une analyse de minimisation des coûts à l'aide du modèle soumis. Dans cette dernière, l'ensemble des hypothèses retenues par le fabricant ont été conservées, à l'exception de l'extrapolation des courbes de survie et de quelques paramètres influençant le coût des traitements. Dans le scénario de base, les courbes de survie pour les deux traitements sont ancrées sur les données du cabozantinib issues de la comparaison indirecte. Les distributions paramétriques privilégiées pour les extrapolations ont été modifiées après consultation d'experts et génèrent des résultats légèrement moins optimistes que ceux supposés par le fabricant. En ce qui concerne les coûts de traitement, celui du régorafenib a été ajusté à la baisse pour tenir compte d'une dose moyenne réduite pour mitiger les effets indésirables en contexte de vie réel. Enfin, la considération des pertes en médicaments a été retirée de l'analyse. Tout comme pour le fabricant, la durée moyenne de survie sans progression (8,1 mois) est considérée comme une mesure intermédiaire de la durée moyenne de 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 de minimisation des coûts comparant le cabozantinib au régorafenib, tous deux en ajout aux meilleurs soins de soutien, pour le traitement d'un carcinome hépatocellulaire à un stade avancé chez les patients préalablement traités au sorafenib, sur un horizon temporel de 10 ans selon la perspective sociétale (INESSS)

Médicament	Cabozantinib	Régorafenib
SCÉNARIO DE BASE ^{a,b}		
Coût total	160 475 \$	146 767 \$
Coûts d'acquisition en médicament	61 082 \$	47 753 \$
Coûts de prise en charge de la maladie	57 425 \$	57 046 \$
Coûts indirects (pertes de productivité)	41 968 \$	41 968 \$
BORNE INFÉRIEURE ^c		
Coût total	155 387 \$	144 701 \$
BORNE SUPÉRIEURE ^d		
Coût total	170 833 \$	140 041 \$

- a Cette analyse tient compte d'un ajustement à la baisse du coût quotidien des traitements pour représenter les interruptions temporaires de traitement et les diminutions de dosage.
- b Lorsque la perspective de l'analyse se restreint à celle du système public de santé et de services sociaux, les coûts associés à l'usage du cabozantinib et du régorafenib sont respectivement de 109 578 et 96 507 \$.
- c Cette analyse tient compte d'une durée moyenne de traitement moindre (6,3 mois au lieu de 8,1 mois) moindre calquée sur les données de SSP du régorafenib plutôt que sur celles du cabozantinib, comme estimé par la comparaison indirecte ajustée par appariement non publiée soumise par le fabricant.
- d Cette analyse tient compte d'un coût quotidien théorique (c.-à-d. selon la dose recommandée par la monographie de produit), signifiant qu'aucune considération n'est apportée aux interruptions temporaires ni aux diminutions du dosage.

Il en ressort que, sur un horizon temporel de 10 ans et dans une perspective sociétale, le traitement d'un patient par le cabozantinib plutôt que par le régorafenib s'accompagne de bénéfices de santé similaires, mais constitue une option plus coûteuse (13 708 \$).

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 au cabozantinib pour le traitement du CHC chez les patients ayant déjà été traités par le sorafenib. 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		
Patients traités par sorafenib en 1 ^{re} intention pour le CHC avancé (sur 3 ans)	■, ■ et ■ ^a	62, 53 et 46 ^b
Taux d'abandon du sorafenib pour intolérance (pré-progression)	■ %	s. o.
Taux de progression annuelle de la maladie	■ %	95 %
Proportion de patients maintenant une bonne fonction hépatique (Child-Pugh A) et un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 après progression	■ %	50 %
Proportion de patients ayant mal toléré le sorafenib ^c	s. o.	13,5 % ^d
Nombre de patients admissibles (sur 3 ans) En 1 ^{re} intention de traitement	■, ■ et ■	s. o.
En 2 ^e intention de traitement	■, ■ et ■	26, 22 et 19
Ayant bien toléré le sorafenib	s. o.	4, 3 et 3
Ayant mal toléré le sorafenib ^c	s. o.	1, 1 et 1
En 3 ^e intention de traitement	s. o.	1, 1 et 1
Nombre total de patients admissibles (sur 3 ans)	■, ■ et ■ ^e	31, 26 et 23
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du cabozantinib (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ % ^e	16 %, 27 % et 35 %
Provenance des parts de marché (sur 3 ans)		
Régorafenib	■ %, ■ % et ■ % ^e	47 %, 50 % et 59 %
MSS	■ %, ■ % et ■ % ^e	53 %, 50 % et 41 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Durée de traitement (en période de 28 jours)		
Cabozantinib	■	8,26
Régorafenib	■	8,26
Coût moyen de traitement par période de 28 jours ^f		
Cabozantinib	■ \$	7 022 \$
Régorafenib	■ \$	5 490 \$
MSS	■ \$	s. o.

CHC : Carcinome hépatocellulaire; MSS : Meilleurs soins de soutien; RPAM : Régime public d'assurance médicaments.

- a Ces valeurs sont notamment dérivées de l'hypothèse d'une incidence annuelle du cancer hépatique de 8 pour 100 000 adultes, dont ■ % seraient des cas de CHC, desquels ■ % seraient au stade avancé. Un taux de couverture par le RPAM de ■ % est considéré.
- b Ces valeurs sont dérivées de tendances obtenues selon les statistiques de facturation de la RAMQ, notamment suivant le remboursement du lenvatinib en première intention du CHC.
- c Ce concept se distingue d'une intolérance au sorafenib. Il est entendu ici qu'un patient tolérant mal le sorafenib l'aurait pris, mais à une dose de 400 mg ou plus sur une durée de moins de 20 jours sur 28 dans le mois précédant sa progression.
- d Cette proportion est estimée à partir d'avis d'experts consultés voulant que la population admissible au cabozantinib puisse être approximativement 15 % plus nombreuse que celle admissible au régorafenib. Le seul critère de distinction entre ces deux populations constitue la tolérance antérieure au sorafenib.
- e Ces résultats ont été calculés par l'INESSS à partir de l'analyse fournie par le fabricant.
- f L'analyse du fabricant tient compte d'un coût en médicament associé aux MSS administrés en association au cabozantinib et au régorafenib. La durée d'administration de ceux-ci est donc présumée différente selon la thérapie ciblée utilisée. L'INESSS tient compte des interruptions de traitement et des diminutions de doses attendues en contexte réel, alors que le fabricant considère une utilisation parfaite.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 le traitement de ■ patients atteints du CHC avancé au cabozantinib, un impact budgétaire net sur 3 ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

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

- Population admissible au traitement : Le fabricant s'appuie principalement sur des hypothèses épidémiologiques, alors que l'INESSS a recours aux statistiques de facturation de la RAMQ, lesquelles suggèrent une utilisation décroissante du sorafenib. Également, contrairement au fabricant, l'INESSS considère que le cabozantinib ne pourrait pas être utilisé en première intention après une intolérance au sorafenib et que, pour la deuxième intention, certains patients admissibles au cabozantinib auraient autrement reçu les MSS. Par ailleurs, il juge important de distinguer les patients qui ont toléré leur traitement de première intention au sorafenib, et ce, selon ce qui est observé dans le mois précédant leur progression; cela a un effet sur l'admissibilité au régorafenib et, par ricochet, sur la provenance des parts de marché du cabozantinib en deuxième intention. Enfin, l'INESSS tient compte d'un usage possible, quoique rare, du cabozantinib en troisième intention de traitement. Dans l'ensemble, ces modifications ont un effet marginal à la baisse sur l'impact budgétaire.
- Marché et traitements comparateurs : Le fabricant estime des parts de marché globales de l'ordre de ■ % après 3 ans, lesquelles s'expliqueraient principalement par le remplacement du régorafenib. Pour sa part, l'INESSS estime que le cabozantinib ira globalement chercher des parts de marché plus basses. Celles-ci sont obtenues à partir du calcul prenant en considération la répartition actuelle du régorafenib et des MSS et de la prise de parts dans chacun de ces marchés, laquelle serait respectivement de 25 et 80 %, à 3 ans, selon l'avis d'expert. Cela fait qu'une plus grande portion des parts du cabozantinib seraient issues des MSS. Ces parts s'appuient sur l'hypothèse selon laquelle une préférence pour le régorafenib se maintiendrait pour les cliniciens compte tenu de la plus grande expérience avec ce traitement. Toutefois, l'INESSS ne peut exclure une adoption plus rapide du cabozantinib par ces derniers. Il explore cette incertitude en analyse de sensibilité. Dans l'ensemble, ces modifications ont un effet à la hausse sur l'analyse d'impact budgétaire.
- Facteurs influençant le coût des traitements : Le fabricant a estimé le coût moyen des traitements à partir de la durée médiane de traitement observée dans les études cliniques respectives des comparateurs. Pour sa part, l'INESSS considère que la durée moyenne de traitement représenterait une meilleure mesure de l'estimation du coût de traitement et s'appuie sur les hypothèses considérées dans son scénario de base de l'analyse pharmacoéconomique. En l'absence d'information spécifique à la durée de traitement chez les patients traités en troisième intention, l'INESSS considère que les patients recevraient le traitement tout au plus sur la même durée qu'en deuxième intention. Dans l'ensemble, ces modifications ont un effet à la baisse sur 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'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à Cabometyx^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement du carcinome hépatocellulaire à un stade avancé chez les patients préalablement traités au sorafenib (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	318 879 \$	383 555 \$	462 546 \$	1 164 980 \$
Nombre de personnes	5	7	8	20
IMPACT NET^b				
RAMQ	202 337 \$	233 842 \$	248 853 \$	685 032 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			496 293 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			1 103 785 \$

MSS : Meilleurs soins de soutien.

- 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 tenant compte d'une proportion moindre de patients ayant mal toléré le sorafenib et, donc, non admissible au régofafenib (9 % au lieu de 13,5 %) et de parts de marché plus faibles pour le cabozantinib (13, 16 et 20 %).
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une plus proportion plus élevée de patients ayant mal toléré le sorafenib et, donc, non admissible au régofafenib (17 % au lieu de 13,5 %) et de parts de marché plus grandes pour le cabozantinib (36, 39 et 46 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 685 032 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au cabozantinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 20 patients seraient traités 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'ajouter une indication reconnue au cabozantinib sur les listes des médicaments pour le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC), chez les patients ayant déjà été traités au sorafenib, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Le cabozantinib procure un gain de survie globale modeste, mais cliniquement significatif, par rapport au placebo.
- Le cabozantinib représente une option de traitement supplémentaire pour les patients ayant déjà été traités au sorafenib.
- Pour des bénéfices de santé similaires, le cabozantinib est plus coûteux que le régofafenib. Cela en fait une option jugée inefficace. Notons que l'INESSS a précédemment jugé que le régofafenib constituait une option inefficace par rapport aux meilleurs soins de soutien.
- L'impact budgétaire net sur trois ans de l'ajout d'une indication reconnue au cabozantinib est estimé à 685 000 \$.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 du cabozantinib pour le traitement du CHC constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses, chaque réduction de 1 % du prix du cabozantinib diminue de 611 \$ la différence du coût total de traitement estimé par l'analyse pharmacoéconomique et réduit de 11 650 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle de Stivarga^{MC}. Un rabais ou une ristourne sur ce médicament augmenterait l'inefficience du cabozantinib. L'analyse d'impact budgétaire serait également défavorablement influencée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et coll.** Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(1):54-63.
- **Block T, Mehta AS, London WT.** Hepatocellular carcinoma of the liver. *Cancer Biomark* 2010;9(1-6):375-383.
- **Bruix J, Qin S, Merle P, et coll.** Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10064):56-66.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer:** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2019. In.: Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2019.
- **Daher S, Massarwa M, Benson AA, et coll.** Current and future treatment of hepatocellular carcinoma: an updated comprehensive review. *J Clin Transl Hepatol* 2018;6(1):69-78.
- **Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et coll.** Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16018.

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

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

ERLEADA^{MC} – Cancer de la prostate
Avis transmis à la ministre en mai 2020

Marque de commerce : Erleada
Dénomination commune : Apalutamide
Fabricant : Janss. Inc
Forme : Comprimé
Teneur : 60 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Erleada^{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

- ◆ 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 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 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.

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

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

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'apalutamide 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 s'agit de la première évaluation d'Erleada^{MC} pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité.

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 2019, 4 300 nouveaux cas ont été diagnostiqués au Québec et que 880 hommes sont décédés des suites de cette maladie. 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 % lorsqu'elle est métastatique au diagnostic (NCI 2018).

Le CPSCm est une forme avancée et hétérogène de la maladie, tant sur les aspects biologiques et cliniques que sur le pronostic associé. 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 (Damodaran 2017, Mosillo 2018). 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 (CPRCm) (Gravis 2015). Même si le cancer répond initialement au blocage androgénique chez la plupart des patients, une progression de la maladie vers un CPRCm surviendra inexorablement dans les 18 à 36 mois environ, malgré une castration efficace (Crona 2017, Huang 2018).

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 (charge tumorale élevée, maladie agressive et symptomatique, bon état général du patient). L'association composée d'abiratéron (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 (Kwon 2019).

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

Besoin de santé

Actuellement, les patients atteints d'un CPSCm reçoivent une TPA. 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 20 %) recevront du docetaxel à ce stade de la maladie. L'abiratérone n'est, quant à elle, pas inscrite actuellement 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 et peu toxiques.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude TITAN (Chi 2019, EMA 2019), complétée par des données de qualité de vie (Agarwal 2019), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau non publiée a également été considérée.

L'étude TITAN 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'apalutamide à celles d'un placebo, tous deux en association avec une TPA. Elle inclut 1 052 hommes atteints d'un CPSCm. Ceux-ci devaient avoir reçu un maximum de six mois de TPA pour la maladie métastatique sensible à la castration ou de trois ans 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 est définie par la présence d'au moins une lésion osseuse, avec ou sans atteinte viscérale ou ganglionnaire. Les sujets ayant reçu un maximum de six cycles de docetaxel étaient admissibles à l'étude, mais ceux présentant des métastases viscérales ou ganglionnaires seulement ou ayant des antécédents ou, encore, étant à risque d'épilepsie étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la région géographique, le score de Gleason et l'usage antérieur de docetaxel. L'apalutamide, ou le placebo, était administré par voie orale à raison d'une dose quotidienne de 240 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.

Les paramètres d'évaluation principaux sont la survie sans progression radiologique évaluée par les investigateurs et la survie globale. Le risque alpha a été réparti entre ces deux paramètres. Une analyse de la survie sans progression et trois analyses de la survie globale étaient prévues au protocole. L'analyse de la survie sans progression a été réalisée après la survenue de 368 événements. Le seuil de signification statistique a été établi à 0,005 pour ce paramètre. Si l'apalutamide s'avérait supérieur au placebo, la survie globale était évaluée selon un seuil de signification statistique bilatéral de 5 %. En raison de la multiplicité des analyses, ce seuil a été établi à 0,0101 pour celle-ci. Finalement, une approche hiérarchisée a été utilisée afin de contrôler l'inflation du risque alpha pour les paramètres secondaires. Les principaux résultats, obtenus chez la population en intention de traiter après un suivi médian de 22,7 mois, 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 TITAN (Chi 2019)

Paramètre d'efficacité ^{a,b}	Apalutamide (n = 525)	Placebo (n = 527)	RRI (IC95 %), valeur p
Survie médiane sans progression radiologique ^c selon les investigateurs	Non atteinte	22,1 mois	0,48 (0,39 à 0,60) p < 0,001 ^d
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,67 (0,51 à 0,89) p = 0,005 ^e
Temps médian écoulé avant l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique	Non atteint	Non atteint	0,39 (0,27 à 0,56) p < 0,001
Temps médian écoulé avant la progression de la douleur	Non atteint	Non atteint	0,83 (0,65 à 1,05) p = 0,12
Temps médian écoulé avant l'usage chronique d'opioïdes	Non atteint	Non atteint	0,77 (0,54 à 1,11) p = 0,16
Temps médian écoulé avant la survenue du premier événement osseux	Non atteint	Non atteint	0,80 (0,56 à 1,15) p = 0,22

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

a Analyse principale de la survie sans progression radiologique, réalisée après un suivi médian de 22,7 mois.

b Les paramètres principaux ainsi que les paramètres secondaires clés ont été évalués selon l'ordre hiérarchique suivant : survie sans progression radiologique, survie globale, temps écoulé avant l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique, temps écoulé avant la progression de la douleur, temps écoulé avant l'usage chronique d'opioïdes et temps écoulé avant la survenue du premier événement osseux.

c Déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 modifiés (Eisenhauer 2009).

d Le seuil de significativité prédéfini de 0,005 est atteint.

e Le seuil de significativité prédéfini de 0,0101, calculé selon la méthode de Wang-Tsiasis, est atteint.

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, malgré quelques limites, notamment le fait que le paramètre principal de la survie sans progression radiologique ait été évalué par les investigateurs. Le risque de biais de détection est toutefois jugé faible en raison du double insu et du fait qu'un comité indépendant (audit) a révisé les imageries d'environ 60 % des patients.
- Les risques de biais de sélection, 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 et peu de déviations majeures au protocole ont été relevées. Enfin, les sujets sont plutôt bien répartis entre les groupes, à l'exception d'une disparité en ce qui concerne le pourcentage de patients ayant un stade métastatique M1 au diagnostic (78,3 % contre 83,7 %). Selon les experts consultés, cela ne devrait pas avoir influencé les résultats d'efficacité.
- Le plan statistique, bien que complexe, est adéquat pour apprécier les paramètres principaux et secondaires.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont les plus pertinents pour évaluer l'efficacité d'un traitement en oncologie.

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 il s'agit d'un traitement standard à ce stade 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).

- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, d'un âge médian de 68 ans, étaient principalement atteints d'un CPSCm *de novo* (81 %) et présentaient un ECOG de 0 (64 %). Environ 63 % avaient une charge tumorale élevée, la présence de métastases osseuses seulement a été observée chez 53 % des patients et l'administration antérieure de docetaxel a été relevée chez 11 % des patients. Le temps médian écoulé entre le diagnostic initial et la répartition aléatoire était d'environ 4 mois.
- Selon les experts cliniques consultés, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats démontrent que l'apalutamide prolonge la survie sans progression radiologique 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 apalutamide (26 %), une nette séparation des courbes de survie sans progression est constatée tout au long du suivi et la diminution de 52 % du risque de progression ou de décès est jugée importante. Le bénéfice sur la survie sans progression est par ailleurs corroboré par l'audit réalisé par un comité indépendant (médiane non atteinte contre 22,97 mois, rapport des risques instantanés [RRI] de 0,51, intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] de 0,38 à 0,68; EMA 2019). Il est également observé dans presque tous les sous-groupes prédéfinis, y compris dans celui regroupant les patients avec une charge tumorale faible. Dans certains sous-groupes, dont celui des patients ayant déjà reçu du docetaxel, aucun bénéfice statistiquement significatif n'est démontré, probablement en raison d'une puissance statistique insuffisante. Notons que ces analyses sont exploratoires.

Les résultats démontrent également que l'apalutamide prolonge la survie globale des patients par rapport au placebo. Le pourcentage de patients en vie au moment de l'analyse étant élevé dans les deux groupes (84,2 % contre 77,8 %), l'ampleur du gain ne peut être estimée en termes de mois, mais la diminution de 33 % du risque de décès est jugée cliniquement significative. Des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer l'ampleur du bénéfice. Les traitements subséquentement administrés et le fait que les patients du groupe placebo pourront recevoir l'apalutamide après l'analyse principale pourraient cependant entacher les résultats. L'analyse multivariée a révélé que plusieurs facteurs semblaient prédictifs de l'efficacité du traitement. À cet égard, un taux élevé d'antigène prostatique spécifique (APS) ou du lactate déshydrogénase (LDH), ainsi que la présence de métastases viscérales ou de plus de 10 lésions osseuses, seraient associés à une réduction de la survie globale. Enfin, les résultats obtenus quant au délai d'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique en faveur de l'apalutamide confortent ceux des paramètres principaux. Par contre, aucune différence entre les groupes n'a été observée lors de cette analyse pour les autres paramètres secondaires.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 42 % des patients traités à l'apalutamide comparativement à 41 % de ceux ayant reçu le placebo, tous deux en association avec la TPA. Les principaux avec l'apalutamide, par rapport au placebo, sont les éruptions cutanées (6,3 % contre 0,6 %). La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est légèrement supérieure dans le groupe ayant reçu l'apalutamide (8 % contre 5,3 %) et le pourcentage de patients chez lesquels une réduction de dose (7,1 % contre 2,1 %) ou un arrêt temporaire du traitement (19,8 % contre 12 %) a été requis est également plus élevé dans ce groupe. L'INESSS considère que l'apalutamide est un traitement bien toléré. Les effets indésirables qu'il provoque sont connus et peuvent être pris en charge.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 analyses de la qualité de vie, de la douleur et de la fatigue, réalisées sur la population évaluable de l'étude TITAN, ont été appréciées (Agarwal). Les questionnaires utilisés, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P), le *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF) et le *Brief Fatigue Inventory* (BFI), sont des outils validés. Notons qu'au moins 95 % des sujets évaluable ont répondu aux questionnaires BPI-SF et BFI et qu'entre 75 et 85 % ont rempli le FACT-P à chacune des évaluations jusqu'au cycle 13, dans les 2 groupes. Il ressort notamment de ces analyses une absence de différence entre les groupes quant au délai médian avant la progression de la douleur au questionnaire BPI-SF dans le temps, par rapport aux valeurs initiales (médianes non atteintes; RRI de 0,83 [IC95 % de 0,65 à 1,05]; $p = 0,12$). De plus, aucune différence cliniquement significative concernant la qualité de vie, la douleur ou la fatigue n'a été mise en évidence entre les groupes. L'INESSS est d'avis que l'ajout de l'apalutamide à la TPA ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.

Comparaison entre l'apalutamide et le docetaxel

Aucune étude de phase III ne compare directement l'efficacité de l'apalutamide à celle d'une chimiothérapie à base de docetaxel 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 l'apalutamide, l'abiratéronne et le docetaxel au placebo. Les études utilisées pour documenter l'efficacité de l'apalutamide et de l'abiratéronne sont respectivement les études de phase III TITAN (Chi) et STAMPEDE (groupe G) (James 2017) et celles pour le docetaxel sont les études de phase III CHARTED (Sweeney 2015), GETUG-AFU (Gravis 2013) et STAMPEDE (groupe C) (James 2016). Les résultats indiquent que l'apalutamide, l'abiratéronne et le docetaxel sont supérieurs au placebo pour prolonger la survie sans progression et la survie globale des patients atteints d'un CPSCm. Toutefois, bien que la qualité méthodologique de cette MAEnR soit jugée acceptable, elle ne procure pas de résultats permettant d'apprécier l'efficacité différentielle de ces traitements. Pour pallier cette lacune, le fabricant a fourni une comparaison non publiée entre l'apalutamide et l'abiratéronne ou le docetaxel. Cependant, étant donné que la méthodologie utilisée pour effectuer ces comparaisons n'est pas documentée, les résultats n'ont pu être retenus par l'INESSS.

Perspective du clinicien

Aucune lettre de clinicien n'a été reçue au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés proviennent de l'opinion de ceux 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 et l'abiratéronne, peuvent être ajoutés à la TPA afin de retarder la progression de la maladie. Les cliniciens indiquent toutefois que ces traitements ne peuvent être administrés qu'à certains sous-groupes de patients. À cet égard, 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 générale (10 à 20 %). Notons que son usage varie selon les centres hospitaliers. Ils soulignent aussi que l'abiratéronne, bien que commercialisée au Canada, n'est pas remboursée au Québec pour cette indication, mais les patients à haut risque peuvent parfois le recevoir par la mesure du patient d'exception, ce qui peut causer des iniquités entre les patients. Aussi de nouveaux traitements sont-ils nécessaires. Les cliniciens sont d'avis que les résultats de l'étude TITAN

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

démontrent que l'apalutamide 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 aussi bien chez les patients à haut risque que chez ceux à faible risque. Ils insistent également sur le fait que l'apalutamide est très bien toléré et que sa toxicité est beaucoup moins importante que celle du docetaxel. Ces éléments font qu'il pourra, selon eux, être prescrit à la majorité des patients atteints d'un CPSCm.

La présence de métastases osseuses était requise pour qu'un patient soit admissible à l'étude TITAN. Selon les cliniciens, toutefois, l'accès à l'apalutamide devrait également être permis en présence de métastases ganglionnaires ou de métastases viscérales seulement. D'après eux, les résultats avec ce type de métastases seraient similaires à ceux obtenus dans l'étude TITAN. Ils estiment que les résultats de l'étude TITAN devraient être extrapolés à ces patients.

Il est également mentionné que la durée d'exposition à la TPA avant l'administration de l'apalutamide devrait être contrôlée pour que la maladie ne devienne pas résistante à la castration trop rapidement. En conformité avec l'étude TITAN, les cliniciens estiment que les patients ne devraient pas avoir reçu plus de 6 mois de TPA entre le diagnostic de CPSCm et l'administration de l'apalutamide, et plus de 3 ans de TPA pour un cancer de la prostate localisé.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu une lettre de l'association québécoise PROCURE ainsi qu'une lettre du Réseau canadien des survivants du cancer au cours de l'évaluation de l'apalutamide. Les éléments mentionnés proviennent de cette correspondance.

Le CPSCm est une maladie incurable et les patients qui en sont atteints sont confrontés à un sombre pronostic à moyen ou à long terme. La majorité d'entre eux ont un diagnostic récent de la maladie et font état des effets psychologiques qui lui sont attribuables, tels que l'anxiété, la dépression, la perte d'estime de soi, les incertitudes quant à l'avenir et la peur que leur condition évolue vers une maladie réfractaire à la TPA. À cet égard, ils témoignent des effets indésirables liés à l'hormonothérapie, y compris les changements des caractères masculins, les bouffées de chaleur, le gain pondéral et la perte de libido. Ils mentionnent que ces symptômes sont difficiles à accepter et qu'ils aimeraient qu'ils soient contrôlés, car ils peuvent nuire à leur capacité à remplir leurs obligations familiales et leurs activités quotidiennes. Pour certains, s'ajoutent à cela les effets physiques liés aux traitements de radiothérapie et interventions chirurgicales qu'ils ont subis, dont l'épuisement, les troubles intestinaux, l'incontinence urinaire et la dysfonction érectile. Les patients ainsi que leurs partenaires doivent souvent faire le deuil des relations intimes, ce qui affecte également leur qualité de vie. Certains déplorent les effets indésirables importants de la chimiothérapie administrée à ce stade de la maladie, tandis que d'autres estiment qu'ils ne pourraient supporter ce traitement; ils espèrent donc tous des traitements moins toxiques. L'accès à une thérapie permettant de diminuer le taux d'APS ou de le stabiliser pendant une longue période, tout en retardant la progression de la maladie et le décès ainsi qu'en préservant la qualité de vie, est très important pour ces patients, de surcroît si sa voie d'administration est orale. L'apalutamide répond donc au besoin thérapeutique ressenti.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 de l'apalutamide est démontrée pour le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm).

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude TITAN, de bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'apalutamide.
- L'apalutamide améliore de façon cliniquement significative la survie sans progression radiologique et la survie globale des patients, par rapport au placebo.
- L'étude a été réalisée sur les patients atteints d'un CPSC présentant des métastases osseuses avec ou sans atteinte viscérale ou ganglionnaire. Les membres sont d'avis d'extrapoler les résultats à tous les patients avec une atteinte métastatique, avec ou sans atteinte osseuse.
- L'apalutamide est bien tolérée. Sa toxicité est moins importante que celle de la chimiothérapie. Les effets indésirables qu'il provoque peuvent être pris en charge adéquatement.
- L'apalutamide ne semble pas provoquer une détérioration de la qualité de vie des patients.
- Les données disponibles ne permettent pas d'apprécier l'efficacité différentielle de l'apalutamide, du docetaxel et de l'abiratéron.
- L'apalutamide 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'apalutamide de 60 mg est de 28,35 \$. Le coût mensuel de traitement, à la dose de 240 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 entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'apalutamide, en ajout à une TPA, comparativement à une TPA seule, au docetaxel en ajout à une TPA et à l'abiratéron en ajout à une TPA, et ce, pour le traitement des patients atteints d'un CPSCm. L'INESSS retient toutefois la TPA administrée seule en guise de comparateur dans l'analyse coût-utilité, étant donné que l'abiratéron n'est pas inscrite sur les listes pour cette indication et que, en raison des données soumises, une analyse coût-conséquences est plutôt privilégiée comparativement au docetaxel. L'analyse coût-utilité :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à en 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 20 ans, ce qui représente un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude TITAN. Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées sur l'horizon temporel à partir de distributions paramétriques;

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

- intègre des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues à l'aide du questionnaire EQ-5D 5-level (EQ-5D-5L) tirées de l'étude TITAN;
- 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 proches aidants.

Selon le fabricant, le RCUI de l'apalutamide comparativement à la TPA seule s'établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné est respectivement de ■ et ■ %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, des éléments susceptibles d'avoir un impact sur l'estimation du RCUI ont été relevés et les modifications suivantes ont été apportées :

- Traitements subséquents : Premièrement, comme rapporté dans l'étude TITAN, il a été supposé par le fabricant que l'abiratéron ou l'enzalutamide pourrait être administré à la progression. Or, aucune donnée ne prouve qu'il est bénéfique de traiter les patients par l'un ou l'autre de ces autres anti-androgènes de deuxième génération après l'apalutamide. Ainsi, l'utilisation de ces traitements subséquents dans le groupe recevant l'apalutamide n'a pas été considérée par l'INESSS et leur coût a été retiré. Toutefois, leur effet potentiel sur la survie globale n'a pu être retiré, ce qui constitue une limite. Deuxièmement, pour le groupe recevant la TPA seule, les durées de traitement subséquent par l'abiratéron et l'enzalutamide ont été ajustées à la hausse en fonction des évaluations antérieures effectuées par l'INESSS (Xtandi^{MC} 2016). Celles-ci correspondent à la durée de survie sans progression des études pivots de ces traitements en cancer de la prostate résistant à la castration métastatique. Troisièmement, le cabazitaxel a été ajouté comme traitement subséquent pour le groupe apalutamide puisqu'il est maintenant inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*.
- Horizon temporel : L'horizon temporel de 20 ans est jugé adéquat afin de tenir compte de la majorité des bénéfices et des coûts attendus. Toutefois, l'extrapolation des données d'efficacité sur un horizon aussi long est empreinte d'incertitudes importantes. L'INESSS a donc exploré l'effet d'un horizon plus court (15 ans) en analyse de sensibilité.
- Valeurs d'utilité : Malgré le peu de documentation scientifique sur le sujet, les données tirées de l'étude TITAN semblent adéquates afin de tenir compte de la valorisation des préférences pour les états de survie sans progression et de survie après la progression de la maladie. L'INESSS a toutefois exploré en analyse de sensibilité des valeurs d'utilité pour ces deux états de santé provenant d'une analyse coût-utilité publiée (Beca 2019), laquelle porte sur l'efficacité du docetaxel avec TPA comparativement à la TPA seule dans le traitement du CPSCm.

Une limite importante de l'analyse a de plus été relevée. L'analyse coût-utilité extrapole les résultats d'efficacité de l'étude TITAN sur un horizon de 20 ans. Or, les résultats de cette étude sont immatures. Au moment du suivi médian de 22,7 mois, 66,2 % des patients du groupe apalutamide/TPA et 46,1 % de ceux du groupe TPA seule recevaient encore leur traitement. De plus, la survie globale médiane n'avait pas été atteinte dans les deux groupes. Il existe donc une incertitude importante quant à l'utilisation 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).

RRI de survie sans progression et de survie globale observés à ce moment-ci pour extrapoler l'efficacité à long terme.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'apalutamide, en ajout à une TPA, à une 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				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Traitements subséquents	1,78	1,45	132 251	91 460
2. Horizon temporel	1,46	1,22	160 730	131 592
3. Valeurs d'utilité	1,78	1,60	165 671	103 758
SCÉNARIO DE BASE				
1	1,78	1,45	132 251	91 460
BORNE INFÉRIEURE				
1+3	1,78	1,60	132 251	82 827
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2	1,46	1,22	132 882	108 793
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 4 % que le ratio soit ≤ 50 000 \$/QALY gagné et de 57 % qu'il 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 Le RCUI selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux (MSSS) est de 80 089 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable serait de 91 460 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il pourrait varier de 82 827 à 108 793 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est respectivement de 4 et 57 %.

Analyse coût-conséquences comparant l'apalutamide au docetaxel

Comme mentionné plus haut, l'INESSS n'a pas retenu l'analyse coût-utilité pour la comparaison avec le docetaxel, en raison de son interprétation des données par rapport à ce comparateur. Une analyse de type coût-conséquences descriptive est donc mise de l'avant.

L'INESSS estime qu'il n'est pas possible de conclure à une efficacité incrémentale de l'apalutamide comparativement au docetaxel en se basant sur les données non publiées soumises par le fabricant, qui portaient sur la survie sans progression et la survie globale. Quant à l'innocuité, le fabricant n'a pas soumis de comparaison indirecte sur cet aspect. L'INESSS a donc regardé les études de phase III (CHAARTED et STAMPEDE pour docetaxel et TITAN pour apalutamide). La comparaison naïve est toutefois ardue, notamment en raison de la durée des traitements et des modalités d'administration qui diffèrent. Selon ces études, les profils d'innocuité seraient somme tout comparables en termes de pourcentages d'effets indésirables. Cela n'est toutefois par corroboré par les cliniciens consultés par l'INESSS. De fait, selon leur expérience clinique, le profil d'innocuité du docetaxel serait plus défavorable

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 celui attendu de l'apalutamide. Pour ce qui est du coût de traitement, il désavantage l'apalutamide (40 812 \$ par année jusqu'à la progression de la maladie contre 356 \$ pour 6 cycles de docetaxel).

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire visant l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement de l'apalutamide pour le traitement des patients atteints 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 (2009)	Prévalence sur 5 ans : 104 892	Prévalence sur 2 ans : 46 295	
Proportion de cas au Québec	%	22,5 %	
Nombre de cas incidents anticipés du cancer de la prostate, au Québec (2020)	s. o.	4 400	
Proportion des patients avec CPSCm	%	s. o.	
Proportion de patients avec un cancer de la prostate <i>de novo</i> métastatique (CPSCm au diagnostic)	s. o.	4 %	
Proportion de patients avec un cancer de la prostate localisé qui progresse vers un stade métastatique	s. o.	0,4 %	
Pourcentage des cas de CPSCm qui sont traités avec TPA	%	88 %	
Pourcentage de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments	%	76 %	
Nombre de personnes à traiter (sur 3 ans)	, et	350, 502 et 656	
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS			
Parts de marché moyennes sur 3 ans ▪ Abiratérone en association avec TPA ▪ Docetaxel en association avec TPA ▪ TPA seule	% % %	45 % ^a 35 % 20 %	
Parts de marché de l'apalutamide en association avec TPA (sur 3 ans)	%, % et %	70 %, 72,5 % et 75 %	
Provenance des parts de marché en moyenne sur 3 ans ▪ Abiratérone en association avec TPA ▪ Docetaxel en association avec TPA ▪ TPA seule	% % %	62 % 24 % 14 %	
COÛTS DES TRAITEMENTS			
Coût de traitement moyen par patient sur 3 ans ▪ Abiratérone en association avec TPA ▪ Apalutamide en association avec TPA ▪ Docetaxel en association avec TPA ▪ TPA seule	\$ \$ \$ \$	<u>Sans P.E.</u> ^b 7 585 \$ 103 326 \$ 9 244 \$ 7 585 \$	<u>Avec P.E.</u> ^c 107 219 \$ 103 326 \$ 9 244 \$ 7 585 \$

CPSCm : Cancer de la prostate métastatique sensible à la castration; P.E. : Mesure du patient d'exception; s. o. : Sans objet; TPA : Thérapie de privation androgénique.

- a Il est estimé que l'abiratérone détient actuellement 45 % du marché, mais il convient de mentionner qu'il est exclusivement remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ, n'étant pas inscrit sur les listes pour l'indication à l'étude. Advenant l'inscription de l'apalutamide, son remboursement ne sera plus autorisé pour tout nouveau patient.
- b Lorsque le remboursement de l'abiratérone par la mesure du patient d'exception de la RAMQ n'est pas pris en compte (scénario principal), son coût est retiré de l'analyse.
- c Lorsque le remboursement de l'abiratérone par la mesure du patient d'exception de la RAMQ est pris en compte (scénario additionnel), son coût est inclus dans l'analyse.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur 3 ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est acceptable. L'Institut a toutefois préféré effectuer sa propre analyse d'impact budgétaire, étant donné les lacunes quant à l'identification 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 prévalents sur cinq ans constitue la population considérée aux fins des calculs pour chaque année. Étant donné que les patients à traiter pour cette indication n'auraient pas eu un diagnostic depuis plusieurs années, l'INESSS a plutôt 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 2020) 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 tiré de la documentation scientifique pour calculer le nombre de patients CPSCm totaux. Cependant, cette valeur fait référence au nombre de CPSCm au diagnostic seulement. L'INESSS a quant à lui retenu la valeur provenant de la publication de Mosillo (2018) pour calculer précisément le nombre de ces derniers patients. 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 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 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 de l'étude TITAN 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 les données de la RAMQ et l'âge moyen des patients de TITAN pour quantifier ce pourcentage.
- Bref, l'impact combiné de ces modifications diminue de façon significative le nombre de personnes à traiter en comparaison de celui de l'analyse du fabricant.
- Parts de marché de l'apalutamide en association avec TPA : Celles anticipées par le fabricant ont été jugées grandement 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 recevront l'apalutamide en raison de son efficacité démontrée et de son profil d'innocuité jugé peu défavorable. Ainsi, il est supposé que l'apalutamide sera administré à 100 % des patients qui, autrement, auraient commencé un traitement à l'abiratéronne, à 50 % de ceux traités au docetaxel et à 50 % de ceux traités par la TPA seule. En d'autres termes,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'apalutamide en ajout à la TPA sera utilisé chez 70, 72,5 et 75 % des personnes à traiter au cours des 3 prochaines années. L'augmentation des parts de marché dans l'analyse de l'INESSS a un effet important à la hausse sur les résultats de l'impact budgétaire.

- Coût de traitement moyen par patient sur trois ans : Le fabricant retient un coût de traitement annuel fixe. L'INESSS a plutôt estimé le coût de chacun des traitements en se basant sur l'analyse pharmacoéconomique, dans laquelle le temps de traitement se base sur la survie sans progression.

Cette analyse comporte toutefois une limite. L'usage des traitements subséquents n'a pas été considéré par l'INESSS ni par le fabricant. L'impact budgétaire net estimé sur le budget de la RAMQ pourrait ainsi être de moindre ampleur. Toutefois, étant donné que la durée de traitement avant la progression est longue à cette intention de traitement, les coûts moindres potentiels liés à la diminution du recours à des traitements subséquents onéreux (p. ex. abiratérone ou enzalutamide) seront probablement observés dans un horizon plus lointain que les trois années incluses dans cette analyse.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Erleada^{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	4 589 825 \$	10 362 139 \$	12 550 976 \$	27 502 940 \$
Nombre de personnes	245	355	470	470 ^b
IMPACT NET				
RAMQ ^c	4 690 730 \$	10 659 692 \$	13 041 327 \$	28 391 749 \$
Établissements ^d	-10 947 \$	-15 575 \$	-9 434 \$	-35 956 \$
Total	4 679 783 \$	10 644 117 \$	13 031 893 \$	28 355 793 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^e			25 494 666 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^f			40 371 533 \$

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

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

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

d Les économies calculées pour les établissements de santé s'expliquent par une diminution de l'utilisation du docetaxel au profit de l'apalutamide.

e Les estimations sont réalisées en considérant des parts de marchés de 10 % plus faibles pour l'apalutamide (63, 65,3 et 67,5 %).

f 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 vers un stade métastatique (1 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 28,4 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout de cette indication à l'apalutamide. Il est présumé que 470 patients seraient traités sur cette période.

Pour le scénario additionnel, dans lequel l'INESSS inclut les coûts déboursés par la RAMQ pour l'abiratérone par le biais de sa mesure du patient d'exception, l'impact budgétaire est estimé à 11 M\$ sur trois 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).

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

L'ajout d'une indication reconnue à l'apalutamide, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 9,5 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'inscription du médicament.

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue à l'apalutamide – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 9 451 931 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du cancer de la prostate sensible à la castration métastatique	26 501 \$ en coût additionnel moyen par patient	357 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	113 879 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	126 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	126 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	39 220 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 l'apalutamide 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.
- La toxicité de l'apalutamide est faible et il n'altérerait pas la qualité de vie des patients par rapport au placebo.
- L'apalutamide 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'apalutamide est estimé à 91 460 \$/QALY gagné. Il est jugé trop élevé. De plus, comparativement au docetaxel, les bénéfices potentiels de l'apalutamide concernant l'efficacité ne sont pas prouvés, ceux en lien avec l'innocuité sont difficiles à quantifier et les coûts sont largement supérieurs. L'apalutamide est donc jugé non efficient pour cette

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

indication.

- L'ajout d'une indication reconnue à l'apalutamide engendrerait des coûts supplémentaires de 28,4 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années. Toutefois, en considérant la couverture de l'abiratéron par le biais de la mesure du patient d'exception de la RAMQ, les coûts supplémentaires associés à cet ajout d'indication à l'apalutamide seraient plutôt de 11 M\$.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'apalutamide pour le traitement du CPSCm constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage était encadré par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir des analyses soumises, chaque baisse de 1 % du prix de l'apalutamide réduit le RCUI comparativement à la TPA seule de 1 089 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur trois ans de 303 983 \$.

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.
- **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;26:396-403.
- **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.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2019.
- **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.
- **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.
- **European Medicines Agency (EMA).** CHMP extension of indication variation assessment report for apalutamide (Erleada). EMEA/H/C/004452/II/0001. 12 décembre 2019. Disponible à : <http://www.ema.europa.eu>
- **Gravis G, Fizazi K, Joly F, et coll.** Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149-58.
- **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.

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

- **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
- **James ND, de Bono JS, Spears MR, et coll.** Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377(4):338-51.
- **James ND, Sydes MR, Clarke NW, et coll.** Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163-77.
- **Kinsey EN, Zhang T, Armstrong AJ.** Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a review of the current treatment landscape. *Cancer J* 2020;26(1):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, Ciccamese 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 Statistics Review (CSR) 1975-2015 - Prostate Cancer. 2018. Disponible à : https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/results_merged/sect_23_prostate.pdf
- **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.
- **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.
- **Zelevsky 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).

JORVEZA^{MC} – Œsophagite à éosinophiles

Avis transmis à la ministre en mai 2020

Marque de commerce : Jorveza

Dénomination commune : Budésonide

Fabricant : Avir

Forme : Comprimé à dissolution orale

Teneur : 1 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 à la ministre d'inscrire Jorveza^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des patients souffrant d'œsophagite à éosinophiles (OeE), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement :

- ◆ pour le traitement des adultes souffrant d'œsophagite à éosinophiles.

À l'instauration du traitement, la personne doit :

- présenter des symptômes de dysphagie ou de la douleur à la déglutition, nuisant à sa qualité de vie;
et
- présenter un infiltrat d'au moins 15 éosinophiles par champ à fort grossissement sur au moins une biopsie de l'œsophage;
et
- avoir fait l'essai d'au moins un inhibiteur de la pompe à protons d'une durée d'au moins 4 semaines;

Les autorisations sont accordées pour une durée maximale de 12 semaines par épisode à raison d'une dose maximale de 2 mg par jour. Lors d'une demande de retraitement, le médecin doit attester d'une récurrence des symptômes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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

Le budésonide est un corticostéroïde utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires, notamment. Son utilisation dans la prise en charge de l'OeE a pour but de réduire les effets des infiltrats d'éosinophiles présents dans l'œsophage. Jorveza^{MC} est indiqué pour « l'induction de la rémission clinico-pathologique chez les adultes atteints d'œsophagite à éosinophiles (OeE) ». Il s'agit de la première évaluation de Jorveza^{MC} par l'INESSS, évaluation commencée avant l'obtention de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'OeE est une maladie chronique de l'œsophage de nature allergique, dont la cause n'est pas totalement élucidée. Elle semble résulter de l'interaction de facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. L'altération de l'intégrité de la muqueuse de l'œsophage et la présence d'infiltrats locaux d'éosinophiles (≥ 15 par champ à haute puissance) qui caractérisent l'OeE favoriseraient une exposition d'antigènes principalement alimentaires au système immunitaire. Cela occasionne des réactions d'hypersensibilité et entretient une réaction inflammatoire chronique. En l'absence de traitement, ces mécanismes pathologiques conduisent à un remodelage de la muqueuse œsophagienne caractérisé par la formation de tissus fibreux et l'apparition de dommages structuraux perturbant les fonctions de l'œsophage. La dysphagie aux aliments solides est le symptôme le plus fréquemment associé à l'OeE; l'odynophagie (douleur à la déglutition), l'impaction alimentaire et les douleurs thoraciques sont également communes. Généralement, les personnes atteintes développent des stratégies compensatoires comme manger lentement, mâcher longuement, éviter les aliments à texture (comme la viande, par exemple). L'OeE nuit de façon plus ou moins marquée à leur qualité de vie. Les traitements de l'OeE incluent des modifications du régime alimentaire, notamment des diètes d'élimination, des traitements médicamenteux, voire des interventions endoscopiques.

La prise en charge médicamenteuse repose souvent en premier lieu sur l'utilisation d'IPP. Le mécanisme qui sous-tend leur efficacité chez certains patients atteints d'OeE demeure incertain. Chez la majorité des patients, un recours à des corticostéroïdes topiques utilisés hors indications est nécessaire pour réduire l'inflammation responsable des manifestations de la maladie (Dellon 2013, Dellon 2018). Il n'existait jusqu'ici aucun corticostéroïde spécifiquement indiqué pour le traitement de l'OeE; les formulations destinées à être inhalées sont utilisées hors indications. Il s'agit de la fluticasone sous forme d'aérosol oral (Flovent^{MC} HFA), pulvérisée dans la bouche puis avalée, ainsi que la solution visqueuse de budésonide préparée à partir de solutions pour nébulisation mélangées dans du sucralose (Splenda^{MC}) afin de permettre une adhérence accrue à la muqueuse œsophagienne. Les éosinophiles sont très sensibles aux corticostéroïdes, d'où l'important taux de réponse observé au niveau histologique avec ces préparations. L'observance est toutefois souvent problématique avec ces agents, notamment en raison de leur administration peu aisée et du goût de l'édulcorant avec lequel le budésonide est mélangé. Chez les patients présentant des récives précoces ou trop fréquentes, un traitement de maintien à long terme à doses moindres peut être envisagé. Les patients symptomatiques qui présentent des sténoses malgré l'essai d'autres traitements peuvent subir une dilatation œsophagienne, qui a pour but de rétablir la lumière œsophagienne et de réduire les manifestations de l'OeE, particulièrement celles liées à la dysphagie et aux blocages alimentaires. Cette dernière est

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

toutefois associée à certaines complications pouvant aller jusqu'à la perforation de l'œsophage, un événement indésirable rare, mais potentiellement fatal.

Besoin de santé

Aucun traitement disponible actuellement ne permet d'induire une rémission durable dans le temps. En effet, de l'avis d'experts soutenus par certaines données cliniques, les taux de réponse atteints avec les corticostéroïdes topiques sont élevés, mais le taux de récurrences à l'arrêt du traitement l'est également. Par ailleurs, l'absence d'outil non invasif permettant d'évaluer la réponse histologique fait que certains patients devenus asymptomatiques peuvent cesser leur traitement alors que la rémission histologique n'a pas été atteinte. Or, la réversion ou l'arrêt de l'évolution des modifications endoscopiques est incontournable pour prévenir les complications à long terme ainsi que le besoin de recourir à la dilatation œsophagienne. Par ailleurs, les corticostéroïdes actuellement utilisés en pratique courante ne sont pas des formulations destinées au traitement de l'OeE. Le recours à ces préparations peut s'accompagner d'une observance réduite et d'une adhésion moindre au traitement. Il existe ainsi un besoin de santé pour des traitements efficaces et bien tolérés, permettant d'atteindre une rémission tant histologique que clinique de la maladie et de la maintenir dans le temps afin de réduire le risque de récurrences ainsi que la formation de lésions fibrotiques responsables des complications.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études EOS-1 (Lucendo 2019) ainsi que celle de Miehlke (2016) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Lucendo est un essai de phase III à répartition aléatoire réalisé à double insu, en groupes parallèles, d'une durée de six semaines. Son objectif est de comparer l'efficacité et l'innocuité du budésonide administré sous forme de comprimés orodispersibles à celles d'un placebo chez 88 patients adultes souffrant d'OeE active au niveau tant histologique que symptomatologique. L'activité histologique était objectivée par un décompte d'éosinophiles d'au moins 20 éosinophiles par champ à fort grossissement, mesuré dans un total de 6 champs dérivés de 6 biopsies (2 de la partie proximale, 2 de la partie médiane et 2 de la partie distale de l'œsophage). L'activité symptomatologique était définie par un score d'au moins 4 points sur une échelle numérique de notation de la dysphagie et de l'odynophagie, et ce, plus d'une journée dans la semaine qui a précédé la répartition aléatoire. Cette dernière a été effectuée selon un ratio 2:1. Les patients étaient répartis pour recevoir le budésonide à raison d'une dose de 1 mg deux fois par jour (n = 59) ou un placebo (n = 29) pendant six semaines. Les patients ne devaient pas avoir subi de dilatation œsophagienne dans les huit semaines précédant leur inclusion dans l'étude. Ils ne pouvaient pas non plus avoir commencé une diète d'élimination ou avoir reçu de glucocorticoïdes systémiques, de médicaments biologiques ou d'immunosuppresseurs dans les quatre semaines précédant la visite de sélection ou reçu de corticostéroïdes topiques dans les deux dernières semaines. Les classes de médicaments précitées ne pouvaient pas être reçues au cours de l'étude.

Le paramètre d'évaluation principal est la rémission tant clinique qu'histologique. La rémission clinique était définie par une sévérité de la dysphagie et de l'odynophagie égale ou inférieure à 2 sur des échelles allant de 0 à 10; elle était évaluée au cours de chacun des 7 derniers jours précédant la fin de la période à double insu. Une rémission histologique était établie si le critère d'un décompte maximal de cinq éosinophiles par champ à fort grossissement était atteint. Chaque évaluation a été réalisée sur la zone

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'une des six biopsies présentant l'infiltrat éosinophilique le plus dense. Les patients n'ayant pas atteint une rémission clinico-histologique à l'issue des six semaines de traitement ou ayant abandonné le traitement en raison d'un manque d'efficacité après au moins quatre semaines de traitement avaient la possibilité de recevoir un traitement de six semaines de budésonide orodispersible, à devis ouvert. Les six paramètres secondaires principaux ont fait l'objet d'une analyse statistique séquentielle hiérarchique. Les résultats selon l'analyse en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude EOS-1 (Lucendo 2019)

Paramètre d'efficacité ^a	Budésonide (n = 59)	Placebo (n = 29)
Patients en rémission clinico-histologique ^b	57,6 %	0 %
Différence (IC95 %)	57,6 % (38,2 % à 72,0 %) p < 0,00001 ^c	
Proportion de patients en rémission histologique ^b	93,2 % p < 0,0001 ^d	0 %
Variation moyenne du décompte maximal d'éosinophiles par mm ² de champ par rapport au début (écart-type)	-226 (150,4) p < 0,0001 ^c	-4 (135,6)
Patients en rémission clinique ^b	59,3 % p < 0,0001 ^d	13,8 %

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; Score EEsAI-PRO : *Eosinophilic Esophagitis Activity Index Patient Reported Outcome*.

a Évalué à la semaine 6.

b La rémission clinique était définie par une sévérité de la dysphagie et de l'odynophagie égale ou inférieure à 2 sur chacune des échelles allant de 0 à 10 et ce, au cours de chacun des sept derniers jours précédant la fin de la période à double insu. La rémission histologique était définie comme un décompte maximal d'éosinophiles inférieur à 16/mm², ce qui correspondrait à un décompte de moins de 5 éosinophiles par champ.

c Valeur p par rapport au placebo, test unilatéral.

d Valeur p par rapport au placebo, test bilatéral.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé (phase III, à répartition aléatoire, multicentrique) et elle est jugée de qualité méthodologique acceptable.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et relativement bien équilibrées entre les groupes. Il s'agit principalement d'hommes d'origine caucasienne; les sujets sont âgés de 37 ans en moyenne, présentent une maladie modérée (53 %) ou grave (32 %) d'une durée moyenne de 5 ans, marquée par un historique de dysphagie et de blocage alimentaire. Une proportion de 16 % d'entre eux avait déjà eu une dilatation œsophagienne. Bien que les patients aient été recrutés en nombre suffisant, celui-ci est jugé faible, y compris lorsqu'on considère la rareté de cette condition médicale. Par ailleurs, la population à l'étude est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent puisqu'il vise à objectiver l'effet du traitement au niveau tant histologique que symptomatique.
- La courte durée de l'étude ne permet pas de déterminer la durée du traitement pour atteindre une réponse clinique optimale et durable. L'étude ne permet pas non plus d'apprécier l'effet du traitement de budésonide sur le risque de survenue de blocage alimentaire, d'une récurrence ou sur le besoin de recourir à une dilatation œsophagienne.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 aurait été souhaitable que le comparateur soit un traitement actif, soit un des corticostéroïdes topiques utilisés en pratique, puisque Jorveza^{MC} serait appelé à remplacer leur utilisation pour le traitement d'induction d'une rémission clinico-histologique.

Les résultats de l'étude EOS-1 démontrent que le budésonide augmente de façon significative, tant statistiquement que cliniquement, la probabilité d'induire une rémission histologique et clinique de la maladie par rapport au placebo. L'ampleur de l'effet est jugée importante. Le budésonide procure une réduction significative de l'infiltration éosinophilique de la muqueuse œsophagienne. Après six semaines de traitement, la proportion de patients en rémission histologique (93,2 %) est plus importante que celle présentant une rémission clinique (59,3 %). Ces résultats montrent que la rémission histologique est atteinte plus rapidement que la résolution des symptômes, et ce, quels que soient le nombre et la localisation des segments de l'œsophage affectés. L'ampleur des bénéfices procurés par le budésonide semble plus importante sur la dysphagie (proportion de répondants de ■ % contre ■ % dans le groupe placebo) que sur la douleur à la déglutition (■ % contre ■ % dans le groupe placebo). Enfin, les résultats montrent que le budésonide procure des bénéfices principalement sur la composante inflammatoire; la réduction de la fibrose observée n'étant pas statistiquement ni cliniquement significative.

En outre, une amélioration numériquement plus importante du score de qualité de vie est observée sur les différents aspects évalués par la *modified Short Health Scale*, soit le fardeau des symptômes, le fonctionnement social, l'inquiétude suscitée par la maladie et le bien-être général. Toutefois, un effet placebo d'une ampleur conséquente est observé, particulièrement en ce qui a trait au fardeau des symptômes. Il convient de noter que 62 % des patients du groupe placebo se disent satisfaits ou extrêmement satisfaits de leur traitement, contre 89,8 % dans le groupe ayant reçu le budésonide. À la suite de la période à double insu, 51 patients (dont 23 provenaient du groupe initialement destiné à recevoir le budésonide) ont reçu le budésonide à devis ouvert pendant 6 semaines. Chez ces derniers, le taux de rémission clinico-histologique après 12 semaines de traitement était de 69,6 % dans le groupe ayant préalablement déjà reçu le budésonide contre 78,6 % chez les sujets ayant reçu le placebo durant la phase de traitement à double insu. Bien que la prudence soit de mise quant à la nature observationnelle de ces données portant sur un faible nombre de patients, ces résultats indiquent qu'une augmentation de la durée de traitement chez les patients n'ayant pas atteint une rémission complète à l'issue des six semaines de traitement pourrait accroître la probabilité d'induire une rémission clinico-histologique.

Par ailleurs, afin de s'assurer d'une exposition optimale de la muqueuse œsophagienne au budésonide, plusieurs étapes doivent être respectées. Le comprimé doit être placé sur le bout de la langue et pressé légèrement contre le palais pendant environ deux minutes afin qu'il se dissolve entièrement, et être avalé petit à petit ensuite. L'impact favorable des comprimés à dissolution orale de budésonide sur l'observance demeure théorique puisque rien n'indique qu'elle sera meilleure qu'avec le vaporisateur de fluticasone ou la préparation visqueuse de budésonide.

L'étude de Miehke est un essai de phase II à répartition aléatoire à double insu et à double placebo, réalisé sur 77 patients adultes souffrant d'OeE. Elle a pour objectif d'évaluer, par rapport à celles d'un placebo, l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de deux formulations différentes de budésonide, soit des comprimés orodispersibles de 1 et 2 mg et une suspension visqueuse de budésonide à la teneur 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).
--

2 mg, toutes deux administrées deux fois par jour. Le paramètre principal évalué est la rémission histologique après 14 jours de traitement.

Même si l'étude n'était pas conçue de façon à comparer l'efficacité des formulations entre elles, ses résultats montrent que les différentes formulations de budésonide procurent un effet d'une ampleur semblable au niveau histologique. En effet, la rémission histologique est atteinte chez 100 % des patients ayant reçu les comprimés de 1 mg de budésonide et chez 94,7 % de ceux ayant reçu les comprimés de 2 mg ou le budésonide visqueux, alors qu'aucun des patients du groupe placebo ne l'a atteinte. Pour chacune des formulations de budésonide, la différence par rapport au placebo est statistiquement et cliniquement significative. Par ailleurs, à l'issue des deux semaines de traitement, le score moyen de dysphagie de tous les groupes actifs a diminué de façon statistiquement significative par rapport au placebo. Les résultats montrent également que chacune des formulations, quelle que soit la dose, permet d'éliminer les infiltrats éosinophiliques après deux semaines de traitement et de réduire le score d'intensité de l'atteinte endoscopique de façon statistiquement significative par rapport au placebo.

Comparaison avec les formulations de corticostéroïdes utilisées hors indications

Au cours de cette évaluation, l'INESSS a effectué un survol de la littérature afin de valider l'efficacité des standards de soin. Les études ayant apprécié l'efficacité de préparations visqueuses de budésonide ont toutes démontré qu'il était plus efficace qu'un placebo (Straumann 2010, Dellon 2017 et Miehlke) ou qu'une formulation non visqueuse de budésonide (Dellon 2012) pour induire une rémission histologique de l'OeE. La fluticasone s'est également montrée supérieure au placebo pour induire une rémission clinico-histologique (Alexander 2012), ainsi qu'à l'ésoméprazole (Peterson 2012, Moawad 2012). Par ailleurs, les résultats d'une récente étude (Dellon 2019) démontrent que le budésonide visqueux et la fluticasone réduisent le décompte éosinophilique et améliorent les aspects endoscopiques et la dysphagie dans une ampleur semblable.

Les essais cliniques ayant évalué l'efficacité des corticostéroïdes topiques utilisés hors indications, soit la fluticasone et le budésonide visqueux, présentent un certain nombre de différences quant aux critères utilisés pour diagnostiquer l'OeE, à l'âge des patients inclus, à l'importance de leurs infiltrats éosinophiliques et de leurs symptômes, aux paramètres d'évaluation utilisés ou leur définition et à la durée du traitement, notamment. Dans ce contexte, une comparaison indirecte est donc difficilement réalisable. En l'absence de démonstration d'une efficacité supérieure, il est considéré que les comprimés à dissolution orale de budésonide ne procurent pas de bénéfices incrémentaux par rapport aux préparations visqueuses de budésonide ou à la fluticasone. L'INESSS estime que leur efficacité est comparable.

Innocuité

Dans l'étude EOS-1, la proportion de patients ayant subi des effets indésirables au cours de la période de traitement à double insu est plus élevée dans le groupe ayant reçu le budésonide (62,7 %) que dans le groupe placebo (41,4 %). La quasi-totalité d'entre eux était de faible intensité. Aucun patient n'a cessé le traitement en raison de ses effets indésirables. Les plus fréquemment rapportés par les patients du groupe budésonide sont les infections à *Candida* (23,7 % contre 0 dans le groupe placebo), principalement au niveau de l'œsophage, du pharynx et de la muqueuse buccale. Seuls 5,1 % des patients ayant reçu le budésonide ont eu une infection fongique confirmée au niveau histologique. 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).

profil d'innocuité de la formulation orodispersible de budésonide est jugé acceptable et, selon les experts, il est cohérent avec les connaissances et la longue expérience des formulations topiques de corticostéroïdes. Une diminution cliniquement significative du cortisol sanguin, signe d'une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire, a été observée chez trois patients au cours de l'étude. Ainsi, bien que son action soit essentiellement topique, une absorption systémique ne peut pas être totalement exclue.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un médecin gastro-entérologue. De plus, 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 (gastroentérologues et allergologues-immunologues). 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 sont :

- l'absence de médicaments spécifiquement dédiés au traitement de l'OeE;
- l'utilisation hors indications à long terme des IPP chez une proportion de patients et les préoccupations relatives à l'utilisation à long terme de cette classe de médicaments;
- le maintien des diètes à long terme chez des patients adultes, peu envisageables en raison de leur coût élevé, de leur faible attractivité et de leur impact négatif sur la qualité de vie des personnes atteintes. Selon leur expérience, seule une poignée de patients se résigne à accepter de suivre des diètes d'élimination après avoir épuisé toutes les autres options thérapeutiques.
- l'utilisation hors-indications de corticostéroïdes topiques qui procurent une réponse significative, mais variable. Selon ces cliniciens, l'efficacité des différentes formulations topiques utilisées hors indications est équivalente. Toutefois, leur utilisation comporte certains inconvénients. Certaines personnes ont de la difficulté à suivre les instructions de façon adéquate, tant pour la fluticasone en aérosol que pour la préparation du budésonide visqueux à mélanger avec 8 à 10 grammes de sucralose 2 fois par jour. Certains patients se plaignent du goût sucré et s'inquiètent des effets possibles de l'utilisation à long terme d'édulcorants. Le temps de contact avec l'œsophage est un facteur important pour l'atteinte d'une réponse optimale; l'utilisation de préparations maison peut nuire à l'efficacité du traitement. L'effet d'autres agents de viscosité utilisés par les patients pour remplacer le sucralose n'a pas vraiment été étudié.
- de nouvelles préparations permettant d'améliorer l'observance et de simplifier l'administration sont nécessaires.
- l'observance en pratique courante est moins impressionnante que celle observée dans les essais cliniques.
- la dilatation œsophagienne permet de résoudre les symptômes de dysphagie, mais n'agit pas sur l'inflammation sous-jacente responsable du développement des symptômes ni sur les symptômes fibrotiques. Par ailleurs, cette procédure s'accompagne d'un risque de complications. Bien que le risque de perforation puisse être réduit par dilatation progressive débutant avec des dilateurs de faible diamètre, cela nécessite la réalisation de plusieurs endoscopies et dilatations successives pour atteindre le diamètre souhaité.
- malgré l'efficacité des IPP et formulations de corticostéroïdes topiques utilisés hors indications, il existe toujours un besoin d'anti-inflammatoires topiques facilement disponibles, simples d'utilisation et dont l'administration soit standardisée.

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

Perspective du patient

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

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 des comprimés à dissolution orale de budésonide est démontrée pour l'induction d'une rémission clinico-histologique de l'œsophagite à éosinophiles (OeE).

Motifs de la position unanime

- Le budésonide augmente de façon significative, tant statistiquement que cliniquement, la probabilité d'induire une rémission histologique et clinique de l'OeE, par rapport au placebo.
- Le profil d'innocuité du budésonide sur une courte durée de traitement est jugé acceptable.
- Les données disponibles ne permettent pas de conclure que les comprimés à dissolution orale de budésonide procurent des bénéfices cliniques par rapport aux formulations de corticostéroïdes topiques actuellement utilisées.
- Bien que les comprimés pourraient s'accompagner d'une convenance accrue par rapport aux préparations visqueuses de budésonide, notamment, rien n'indique qu'une telle formulation améliore l'observance au traitement. Ainsi, la capacité des comprimés de budésonide à combler le besoin de santé est incertaine.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé orodispersible de 1 mg de budésonide est de ■■■ \$. En considérant une prise biquotidienne, son coût mensuel est de ■■■ \$. Il est supérieur à celui de ses principaux comparateurs, c'est-à-dire la solution visqueuse de budésonide (77 \$) et la fluticasone (76 \$). La posologie considérée pour ces deux produits est de 2 mg quotidiennement pour le budésonide et de deux pulvérisations de 250 mcg deux fois par jour pour la fluticasone.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du budésonide en comprimés orodispersibles comparativement au placebo pour le traitement des patients atteints d'OeE réfractaire aux IPP. Toutefois, l'INESSS ne considère pas le placebo comme un comparateur adéquat puisque dans la pratique clinique, les patients reçoivent des traitements pharmacologiques. De fait, la solution visqueuse de budésonide et la fluticasone, inscrites dans la section régulière des listes, sont des standards de soins pour cette population. Bien qu'il ne soit pas en mesure de retenir l'étude de coût-utilité présentée par le fabricant, l'INESSS a réalisé sa propre analyse pharmacoéconomique pour évaluer l'efficacité du budésonide en comprimés orodispersibles.

Sur la base des résultats de l'étude de Miehlke et de Dellon (2019), l'INESSS estime que rien ne porte à croire que l'efficacité et l'innocuité du budésonide en comprimés orodispersibles puissent différer de celles de la solution visqueuse de budésonide et de la fluticasone. Pour ce qui est de la modalité d'administration, en dehors de la convenance accrue d'utiliser des comprimés orodispersibles, les données disponibles ne permettent pas de conclure qu'ils procurent un bénéfice additionnel, en termes

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'adhésion au traitement ou d'observance thérapeutique, par rapport aux formulations actuelles de corticostéroïdes topiques. Par conséquent, une analyse de minimisation des coûts comparant le budésonide en comprimés orodispersibles à la solution visqueuse de budésonide ainsi qu'à la fluticasone pour le traitement de l'OeE réfractaire aux IPP a été réalisée.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant les comprimés orodispersibles de budésonide à la solution visqueuse de budésonide et à la fluticasone pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles réfractaire aux inhibiteurs de la pompe à protons (INESSS)

Médicament	Coût de traitement ^{a,b}	Parts de marché
PERSPECTIVE DU SYSTÈME PUBLIC DE SOINS DE SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX		
Comprimés orodispersibles de budésonide	1 040 \$	s. o.
Coût moyen pondéré ^c	261 \$	
Solution visqueuse de budésonide	269 \$	33 %
Fluticasone	257 \$	67 %

s. o : Sans objet.

- a Les coûts incluent ceux des médicaments, des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste. Ils sont calculés en considérant 1,5 épisode par année ainsi que les pertes en médicaments.
- b Sur la base des données de l'étude de Lucendo (2019), la durée de traitement est de 8,3 semaines. Elle tient en compte du fait que 39 % des patients reçoivent les comprimés orodispersibles de budésonide pendant 12 semaines et 61 % pendant 6 semaines. Cette durée est ensuite supposée équivalente pour les deux comparateurs.
- c Selon les experts consultés, les traitements utilisés en clinique seraient composés de la fluticasone à 67 % et de solution visqueuse de budésonide à 33 %.

Il ressort de cette analyse que le coût du traitement par comprimés orodispersibles de budésonide est plus élevé de 779 \$ que le coût moyen pondéré des formulations de corticostéroïdes topiques. Il convient également de noter que les comprimés demeurent plus coûteux, peu importe la répartition employée pour la pondération du coût moyen de ses comparateurs.

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 budésonide en comprimé orodispersible pour le traitement de l'OeE réfractaire aux IPP. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Prévalence de l'OeE (par 100 000 personnes)	42,2	42,2
Incidence de l'OeE (par 100 000 personnes)	7,7	7,7
Proportion de patients réfractaires aux IPP	■ %	39,2 %
Proportion de patients ne répondant pas aux corticostéroïdes topiques	■ %	61 %
Proportion de patients assurés par le régime public d'assurance médicaments	■ % (18-64 ans) ■ % (65 ans et plus)	33,9 %
Nombre de personnes à traiter (sur 3 ans)	■, ■, ■	306, 378, 450
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Marché des comparateurs		
Solution visqueuse de budésonide	■ %	33 %
Diète	■ %	s. o.
Fluticasone	■ %	67 %
Parts de marché des comprimés orodispersibles de budésonide (sur 3 ans)	■ %, ■ %, ■ %	50 %, 80 %, 90 %
Provenance des parts de marché	■	Proportionnelle au marché de chacun des comparateurs
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Nombre d'épisodes par année nécessitant un traitement	■	1,5
Durée de traitement (semaines)		
Comprimés orodispersibles de budésonide	■	8,3 ^a
Solution visqueuse de budésonide		8,3
Fluticasone		8,3
Posologie quotidienne		
Comprimés orodispersibles de budésonide	1 mg BID	1 mg BID
Solution visqueuse de budésonide	2 mg	2 mg
Fluticasone	1 750 mcg	1 000 mcg
Coût annuel de traitement ^b		
Comprimés orodispersibles de budésonide	■ \$	963 \$
Solution visqueuse de budésonide	■ \$	240 \$
Fluticasone	■ \$	228 \$

BID : Deux fois par jour; IPP : Inhibiteur de la pompe à protons; OeE : Œsophagite à éosinophiles; s. o. : Sans objet.

a Sur la base des données de l'étude de Lucendo (2019), la durée de traitement de 8,3 semaines tient en compte du fait que 39 % des patients reçoivent les comprimés orodispersibles de budésonide pendant 12 semaines et 61 % pendant 6 semaines. Cette durée est ensuite supposée équivalente pour les deux comparateurs.

b Considère les pertes en médicament et excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients engendrerait un impact net sur 3 ans de ■ \$ sur le budget de la RAMQ.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la 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 :

- Nombre de personnes à traiter : Le fabricant considère que chaque patient n'est traité que sur une année, sans possibilité de continuer à recevoir un traitement par corticostéroïde topique les années suivantes. Cela a pour effet, selon l'INESSS, de sous-estimer le nombre de patients ciblés au-delà de la première année. Compte tenu de la nature chronique de l'OeE, du taux de récurrence important chez les patients qui prennent des corticostéroïdes topiques et de l'absence de données à long terme sur les comprimés orodispersibles de budésonide, l'INESSS considère plutôt que tous les patients continueront à recevoir leur traitement les années suivantes. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Marché des comparateurs : Dans son analyse, le fabricant considère que le marché actuel serait composé à ■ % de budésonide et à ■ % de fluticasone, le restant étant dévolu à une diète restrictive. Selon les experts consultés, le marché serait plutôt composé de fluticasone à 67 % et de solution visqueuse de budésonide à 33 %. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Durée du traitement par comprimés orodispersibles de budésonide : Le fabricant considère une durée de traitement de ■ semaines, comme suggéré ■. Toutefois, sur la base de l'étude clinique de Lucendo, dans laquelle 39 % des patients avaient reçu 12 semaines de traitement pour un même épisode, l'INESSS considère plutôt une durée moyenne de traitement de 8,3 semaines. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Posologie de la fluticasone : Selon le fabricant, la posologie quotidienne de la fluticasone serait de 1 750 mcg. Toutefois, sur la base de l'avis des experts consultés, l'INESSS considère plutôt que les patients prendraient deux pulvérisations de 250 mcg deux fois par jour (1 000 mcg). Cette modification augmente les coûts estimés.

Impacts budgétaires de l'inscription de Jorveza^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	147 504 \$	291 174 \$	390 168 \$	828 846 \$
Nombre de personnes	153	302	405	405 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	119 242 \$	235 385 \$	315 412 \$	670 038 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			530 530 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			854 641 \$

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 reçoivent de nouveau un traitement à chacune des années subséquentes.

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 posologie quotidienne utilisée par le fabricant pour la fluticasone (1 750 mcg au lieu 1 000 mcg).

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion plus élevée (50 % au lieu de 39 %) de personnes réfractaires aux inhibiteurs de la pompe à protons, à partir de l'étude de Gonsalvez (2020).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 670 038 \$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription des comprimés

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

orodispersibles de budésonide. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 405 patients recevraient le traitement 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 Jorveza^{MC} sur les listes des médicaments, pour le traitement de l'œsophagite à éosinophiles (OeE), à certaines conditions.

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

Motifs de la position unanime

- Jorveza^{MC} permet d'atteindre un taux de rémission clinico-histologique statistiquement et cliniquement supérieur à celui obtenu avec un placebo.
- Le profil d'innocuité du budésonide sur une courte durée de traitement est jugé acceptable.
- Les données disponibles ne permettent pas de conclure à une valeur thérapeutique incrémentale des comprimés de budésonide par rapport aux formulations de corticostéroïdes topiques actuellement utilisées. Leur efficacité est jugée équivalente.
- Comparativement aux autres corticostéroïdes utilisés dans le traitement de l'OeE, les comprimés à dissolution orale Jorveza^{MC} pourraient être préférés par certains patients. Toutefois, rien n'indique qu'une telle formulation améliore l'observance thérapeutique.
- Le coût du budésonide en comprimés orodispersibles est de beaucoup supérieur à celui des autres formulations de corticostéroïdes topiques actuellement utilisées. Pour des bénéfices de santé jugés similaires, Jorveza^{MC} est considéré comme étant une option non efficiente.
- Son remboursement engendrerait des coûts d'environ 670 000 \$ sur le budget de la RAMQ, dans les trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Jorveza^{MC} pour le traitement de l'OeE constitue une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Chaque réduction de 1 % du prix des comprimés orodispersibles de budésonide diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 8 827 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Alexander JA, Jung KW, Arora AS, et coll. Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10(7):742–9.
- Dellon ES, Gondalves N, Hirano I, et coll. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). Am J Gastroenterol 2013;108(5):679-92.
- Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, et coll. Budesonide oral suspension improves symptomatic, endoscopic, and histologic parameters compared with placebo in patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2017;152(4):776–86.

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

- **Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et coll.** Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2012;143(2):321–4.
- **Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et coll.** ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(5):679-92.
- **Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et coll.** Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018;155(4):1022-33.
- **Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, et coll.** Efficacy of budesonide vs fluticasone for initial treatment of eosinophilic esophagitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2019;157(1):65-73.
- **Gonsalves NP, Aceves SS.** Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(1):1-7.
- **Kapel RC, Miller JK, Torres C, et coll.** Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology* 2008;134(5):1316-21.
- **Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, et coll.** Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2019;157(1):74-86.
- **Miehke S, Hruz P, Vieth M, et coll.** A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016;65(3):390-9.
- **Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, et coll.** Randomized controlled trial comparing aerosolized swallowed fluticasone to esomeprazole for esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2013;108(3):366–72.
- **Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, et coll.** Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2010;55(5):1313–9.
- **Straumann A, Conus S, Degen L, et coll.** Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010;139(5):1526–37.

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).

TALTZ^{MC} – Spondylite ankylosante

Avis transmis à la ministre en mai 2020

Marque de commerce : Taltz

Dénomination commune : Ixékizumab

Fabricant : Lilly

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue et stylo)

Teneur : 80 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 à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Taltz^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la spondylite ankylosante, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant de spondylite ankylosante modérée ou grave, dont le score au BASDAI est ≥ 4 sur une échelle de 0 à 10, chez qui l'usage séquentiel de 2 anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose optimale sur une période de 3 mois chacun n'a pas permis un bon contrôle de la maladie, à moins de contre-indication :

- Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir les éléments suivants :
 - le score au BASDAI;
 - le degré d'atteinte fonctionnelle selon le BASFI (échelle de 0 à 10).

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

- Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :
 - une diminution de 2,2 points ou de 50 % sur l'échelle BASDAI à partir du score prétraitement;
ou
 - une diminution de 1,5 point ou de 43 % sur l'échelle BASFI;
ou
 - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement seront autorisées pour des périodes maximales de 12 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).

Les autorisations pour l'ixékizumab sont données à raison d'une dose de 80 mg toutes les 4 semaines. Pour les patients qui ont reçu au préalable un anti-TNF α , une dose initiale de 160 mg peut être autorisée.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui neutralise l'interleukine-17A (IL-17A), une cytokine pro-inflammatoire. Il est notamment indiqué « pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante évolutive chez les adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance au traitement classique ». Il est déjà inscrit sur les listes des médicaments à la section des médicaments d'exception pour le traitement du psoriasis en plaques et de l'arthrite psoriasique. Actuellement, cinq agents biologiques, tous des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α), sont inscrits sur les listes à certaines conditions pour le traitement de la spondylite ankylosante, soit l'adalimumab (Humira^{MC}), le certolizumab pegol (Cimzia^{MC}), l'éta nercept (Brenzys^{MC}, Erelzi^{MC}), le golimumab (Simponi^{MC}) et l'infliximab (Inflectra^{MC}, Remicade^{MC}, Renflexis^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Taltz^{MC} par l'INESSS pour cette condition, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Les patients atteints de spondylite ankylosante peuvent être traités par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les patients qui n'ont pas un bon contrôle de la maladie après l'essai de deux AINS ou qui présentent une contre-indication à ceux-ci peuvent être traités par des anti-TNF α . Cependant, certains patients peuvent présenter une contre-indication, une intolérance ou une absence de réponse à ces agents, ou encore une perte d'efficacité au fil du temps. Il existe donc un besoin de nouvelles options thérapeutiques ayant un mécanisme d'action différent.

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études COAST-V (van der Heijde 2018) et COAST-W (Deodhar 2019), de même que des données de prolongation à 52 semaines de celles-ci (Dougados 2019), ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée.

Les études COAST-V et COAST-W sont des essais de phase III multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo. Elles ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab chez des patients atteints de spondylite ankylosante. Les patients inclus devaient avoir un diagnostic de spondylite ankylosante axiale documentée par radiographie selon les critères de l'Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Les sujets participant à l'étude COAST-V ne devaient pas avoir utilisé d'anti-TNF α , alors que ceux inclus dans COAST-W devaient avoir été traités antérieurement par un ou deux anti-TNF α . Les patients ont été répartis pour recevoir soit :

- l'ixékizumab 160 mg ou 80 mg à la semaine 0 (répartis selon un ratio 1:1), puis 80 mg toutes les deux semaines;

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

- l'ixékizumab 160 mg ou 80 mg à la semaine 0 (répartis selon un ratio 1:1), puis 80 mg toutes les quatre semaines;
- l'adalimumab 40 mg toutes les deux semaines (COAST-V seulement);
- un placebo toutes les deux semaines.

À la semaine 16, les sujets des groupes placebo et adalimumab ont été à nouveau répartis de façon aléatoire pour recevoir de l'ixékizumab 80 mg toutes les 2 ou 4 semaines jusqu'à la semaine 52. Les patients provenant du groupe adalimumab ont reçu une dose initiale de 160 mg d'ixékizumab, alors que ceux provenant des groupes placebo ont reçu une dose initiale de 80 mg.

Le paramètre d'évaluation principal est la réponse ASAS40 à la semaine 16. Il s'agit d'un critère composite de l'ASAS qui signifie une amélioration absolue d'au moins 2 unités sur une échelle de 10 et une amélioration de 40 % ou plus dans au moins 3 des 4 domaines évalués, sans détérioration dans le domaine résiduel. Une analyse statistique hiérarchique a été réalisée. Les principaux résultats, sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant, sauf ceux du groupe recevant l'ixékizumab administré toutes les deux semaines puisque cette posologie n'est pas approuvée par Santé Canada.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 COAST-V et COAST-W (van der Heijde 2018, Deodhar 2019 et Dougados 2019)

Paramètre d'efficacité	COAST-V			COAST-W	
	Ixékizumab 80 mg ^a (n = 81)	Adalimumab 40 mg ^b (n = 90)	Placebo (n = 87)	Ixékizumab 80 mg ^a (n = 114)	Placebo (n = 104)
Réponse ASAS40 ^{c,d}					
Semaine 16	48 %; p < 0,0001 ^e	36 %; p = 0,0053 ^e	18 %	25,4 %; p < 0,05 ^e	12,5 %
Semaine 52	53 %	s. o.	s. o.	34 %	s. o.
Réponse ASAS20 ^{c,f}					
Semaine 16	64 %; p = 0,0015 ^e	59 %; p = 0,0075 ^e	40 %	48,2 %; p < 0,01 ^e	29,8 %
Semaine 52	65 %	s. o.	s. o.	53 %	s. o.
Réponse BASDAI50 ^{c,g}					
Semaine 16	42 %; p = 0,0003 ^e	32 %; p = 0,0119 ^e	17 %	21,9 %; p = 0,015 ^{e,h}	9,6 %
Semaine 52	49,4 %	s. o.	s. o.	27,2 %	s. o.
Variation du score BASDAI ^{g,i}					
Semaine 16	-3,0	s. o.	s. o.	-2,2; p < 0,001 ^e	-0,9
Semaine 52	-3,3	s. o.	s. o.	-2,4	s. o.
Variation du score BASFI ^{i,j}					
Semaine 16	-2,39; p < 0,0001 ^e	-2,14; p = 0,0012 ^e	-1,16	-1,7; p < 0,001 ^e	-0,6
Semaine 52	-2,8	s. o.	s. o.	-2,1	s. o.

IRM : Imagerie par résonnance magnétique; s. o. : Sans objet.

- a Les résultats présentés sont une analyse groupée des patients ayant reçu une dose initiale de 80 mg ou 160 mg suivie d'une dose de 80 mg toutes les quatre semaines.
- b La dose de 40 mg est administrée toutes les deux semaines.
- c Résultats exprimés en pourcentage de patients.
- d La réponse ASAS40, critère composite de l'Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASA), correspond à une amélioration absolue d'au moins 2 unités sur une échelle de 10 et de 40 % ou plus dans au moins 3 des 4 domaines évalués, sans détérioration dans le domaine résiduel.
- e Toutes les valeurs p rapportées sont exprimées en comparaison du placebo.
- f La réponse ASAS20 correspond à une amélioration absolue d'au moins 1 unité sur une échelle de 10 et de 20 % ou plus dans au moins 3 des 4 domaines évalués, sans une détérioration de 20 % ou plus dans le domaine résiduel.
- g *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) est un questionnaire qui permet d'évaluer l'activité de la maladie. Le score varie de 0 à 10 points, 10 reflétant l'activité maximale. Le BASDAI50 représente une amélioration d'au moins 50 % du score BASDAI par rapport à la valeur initiale.
- h Il s'agit d'un résultat exploratoire qui n'a pas été ajusté pour la multiplicité des analyses.
- i Variation par rapport à la valeur initiale selon la méthode des moindres carrés.
- j *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) est un questionnaire qui permet d'évaluer l'état fonctionnel. Le score varie de 0 à 10 points, 10 reflétant l'activité maximale.

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

- Ces études sont de bonnes qualités méthodologiques. Le nombre de sujets est acceptable, la répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- Les caractéristiques de base des patients sont relativement comparables entre les groupes. À l'inclusion, les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNFα (COAST-V) avaient une concentration en protéines C réactives de 13,5 mg/l et une valeur moyenne du score *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) de 6,8 points. Pour ce qui est des patients expérimentés aux anti-TNFα (COAST-W), ils avaient une concentration en protéines C réactives de 17,7 mg/l et un score de 7,4 points au BASDAI. De plus parmi ce dernier groupe, 65,1 % avaient eu une réponse

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

inadéquate à un anti-TNF α , 24,8 % avaient eu une réponse inadéquate à deux anti-TNF α et environ 10,2 % étaient intolérants aux anti-TNF α .

- En général, la population étudiée représente celle atteinte de spondylite ankylosante au Québec et présentant une activité de la maladie relativement élevée.
- Les paramètres d'évaluation principal et secondaires clés sont jugés pertinents. L'utilisation de l'ASAS40 comme paramètre principal est considérée comme un très bon choix puisqu'il s'agit d'un critère d'évaluation plus exigeant que l'ASAS20 qui est usuellement utilisé dans les études portant sur la spondylite ankylosante.
- Le groupe adalimumab de l'étude COAST-V a été utilisé comme comparateur du placebo à des fins de validité interne seulement. Bien qu'une comparaison entre l'ixékizumab et l'adalimumab eût été souhaitable, la comparaison avec le placebo est tout de même acceptable.
- Les patients du groupe placebo de l'étude COAST-V ont tous reçu, à la semaine 16, une dose initiale d'ixékizumab de 160 mg, alors que cette dernière n'est pas recommandée dans la monographie de produit pour les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF α . Toutefois, puisqu'il est peu probable que la dose de départ affecte l'efficacité du traitement à la semaine 52, il est raisonnable de considérer ces résultats.
- Les résultats des patients du groupe adalimumab qui ont transféré à l'ixékizumab à partir de la semaine 16 sont présentés de façon groupée, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas rapportés selon la posologie d'ixékizumab reçue, soit 80 mg toutes les 2 ou 4 semaines. Il en est de même pour les données concernant les sujets des groupes placebo. Puisque les deux posologies sont considérées comme ayant une efficacité similaire, l'analyse groupée est jugée acceptable dans ce contexte, bien que des analyses séparées auraient été préférables.
- Le taux d'abandon est jugé faible après 16 semaines de traitement et varie de 1 à 13 %. La très grande majorité des patients inclus dans la phase de prolongation l'ont complété jusqu'à 52 semaines, ce qui est satisfaisant.

Les résultats démontrent que l'ixékizumab est plus efficace que le placebo pour induire une réponse ASAS40 et ASAS20 après 16 semaines de traitement, autant chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF α que chez les patients les ayant expérimentés. Les mêmes constats sont retenus concernant les paramètres d'évaluation secondaires portant sur la fonctionnalité et l'activité de la maladie, tels que mesurés par le score *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) et le BASDAI. De plus, l'efficacité mesurée après 16 semaines de traitement se maintient ou s'améliore jusqu'à 52 semaines.

Par ailleurs, l'effet du traitement sur l'inflammation a été mesuré par imagerie par résonance magnétique (IRM) pour le rachis et les articulations sacro-iliaques. Dans l'étude COAST-V, les variations du score Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), après 16 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale, sont les suivantes :

- Pour le rachis, la variation est de -11,02 points dans le groupe ixékizumab, comparativement à -1,51 point dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).
- Pour les articulations sacro-iliaques, la variation est de -3,97 points dans le groupe ixékizumab, comparativement à 0,92 point dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Ces résultats indiquent que l'ixékizumab permet de diminuer l'inflammation à l'IRM concernant le rachis et les articulations sacro-iliaques chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF α . Des données

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'imagerie à 52 semaines indiquent que les bénéfices se maintiennent au fil du temps dans les deux régions évaluées.

Dans l'étude COAST-W, les variations du score SPARCC, après 16 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale, sont les suivantes :

- Pour le rachis, la variation est de -3,0 points dans le groupe ixékizumab, comparativement à 3,3 points dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Ces résultats indiquent que l'ixékizumab permet de diminuer l'inflammation à l'IRM en ce qui concerne le rachis chez les patients traités antérieurement par au moins un anti-TNF α . Il est à noter qu'aucune donnée IRM n'est disponible à 16 semaines pour les articulations sacro-iliaques. De plus, aucune donnée à long terme n'est disponible pour cette population. Par contre, l'absence de ces données n'est pas considérée comme problématique par les experts, puisque les résultats disponibles de l'étude COAST-V sont rassurants sur la capacité de l'ixékizumab à diminuer l'inflammation observée à l'IRM.

Par ailleurs, les données portant sur les patients des groupes placebo ayant transféré à l'ixékizumab à la semaine 16 indiquent une amélioration numérique de tous les paramètres à la semaine 52. Pour ce qui est des patients du groupe adalimumab ayant reçu de l'ixékizumab à partir de la semaine 16, les résultats s'améliorent ou se maintiennent à long terme.

Des analyses non publiées ont été réalisées selon la dose initiale d'ixékizumab reçue. Les résultats indiquent qu'il n'y a pas de différence entre les groupes ayant reçu une dose de départ de 80 ou 160 mg après 16 semaines de traitement, et ce, pour tous les paramètres d'évaluation retenus. Dans ce contexte, il est donc acceptable que l'analyse des données ait été faite en combinant ces deux groupes.

Innocuité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'ixékizumab incluent les nasopharyngites, les infections des voies respiratoires supérieures et les réactions au site d'injection. Il est à noter que peu de réactions allergiques ou d'hypersensibilité ont été rapportées. Par ailleurs, les effets indésirables graves étaient peu fréquents et 5 % ou moins des patients ont abandonné l'utilisation de l'ixékizumab à cause d'un effet indésirable. Peu de patients ont développé des anticorps dirigés contre l'ixékizumab et seulement un faible pourcentage de ceux-ci sont neutralisants. Le profil d'innocuité de l'ixékizumab est considéré comme acceptable et similaire à celui observé lors de son usage pour d'autres conditions médicales.

Comparaison avec d'autres agents biologiques

La méta-analyse en réseau non publiée a pour but de comparer notamment l'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab à celles d'autres agents biologiques pour le traitement de la spondylite ankylosante. Les études sélectionnées portent sur l'adalimumab, le certolizumab pegol, l'étanercept, le golimumab, l'infliximab et le sécukinumab. Parmi ces comparateurs, le sécukinumab ne figure pas sur les listes des médicaments pour le traitement de cette condition; l'INESSS n'a pas reconnu sa valeur thérapeutique dans le passé. Cette méta-analyse inclut les résultats de 11 études portant sur les médicaments faisant l'objet de l'analyse. Les paramètres analysés incluent la réponse ASAS20 et ASAS40 ainsi que la variation du score BASFI et BASDAI, de même que les effets indésirables. La méta-analyse présente deux analyses

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 d'efficacité : la première porte sur les patients n'ayant jamais reçu d'agents biologiques, alors que la deuxième porte sur les patients ayant déjà été traités par ceux-ci.

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.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont pertinents.
- L'analyse portant sur les patients ayant déjà été traités par des agents biologiques ne peut être retenue, puisqu'elle ne compare que l'ixékizumab au sécukinumab, un médicament non inscrit sur les listes.
- Des sources d'hétérogénéité pouvant affecter la validité interne de la méta-analyse ont été soulignées, notamment en ce qui concerne les populations incluses et le moment de mesure des paramètres.
- Plusieurs analyses de sensibilité ont été effectuées, principalement en retirant différentes études, ce qui a été jugé adéquat.
- Les analyses qui comparent l'ixékizumab au certolizumab pegol et à l'infliximab ont été faites seulement en analyse de sensibilité à cause notamment de l'hétérogénéité présente, ce qui est acceptable.

Les résultats de l'analyse portant sur les patients n'ayant jamais reçu d'agent biologique indiquent que l'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab sont similaires, entre autres, à celles de l'adalimumab, de l'éta nercept et du golimumab. Dans le passé, l'INESSS a reconnu que les différents anti-TNF α ont une efficacité et une innocuité comparables pour le traitement de la spondylite ankylosante, ce qui est cohérent avec ce qui est observé dans la pratique clinique. Ainsi, l'INESSS est d'avis que l'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab pourraient être considérées comme similaires à celles des anti-TNF α chez les patients n'ayant jamais reçu d'agents biologiques.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre commune de la société de l'arthrite et de la *Canadian Arthritis Patient Alliance*. Les informations soumises à l'INESSS proviennent de sondages réalisés auprès d'une soixantaine de Canadiens souffrant de spondylite ankylosante. Il est à mentionner qu'aucun répondant n'a déjà été traité à l'ixékizumab.

Ces associations font état des nombreuses conséquences de la maladie sur la vie quotidienne des patients, dont la douleur aux articulations, les problèmes de mobilité et les problèmes de sommeil. Celles-ci peuvent affecter le travail, les voyages, les sports et les activités de la vie quotidienne, notamment s'habiller, faire le ménage ou cuisiner. De plus la maladie peut conduire à de la fatigue débilitante, à la dépression, à l'absentéisme au travail et à l'isolement social.

Les patients veulent avoir un traitement qui pourra améliorer leur qualité de vie. Cependant, cet objectif peut être difficile à atteindre pour certains qui doivent essayer différents médicaments. Les traitements entraînent parfois des effets indésirables qui limitent leur utilisation. Toutefois, environ 66 % des répondants ont mentionné ne pas avoir eu d'effets indésirables, même en utilisant des traitements plus difficiles à tolérer. Par ailleurs, quelques-uns rapportent leur expérience avec les anti-TNF α où une perte de réponse a entraîné un changement de molécule. En effet, ils mentionnent que l'efficacité des anti-TNF α varie d'un patient à l'autre et que certains peuvent avoir une réponse inadéquate, une diminution

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 réponse, une intolérance ou même une absence de réponse. L'accès à de nouveaux agents biologiques aux mécanismes d'action différents est donc important afin de permettre une meilleure prise en charge de ces patients.

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.

L'ixékizumab représente une option intéressante en raison de son mécanisme d'action différent de celui des autres agents biologiques disponibles et de son profil d'innocuité favorable. En effet, il s'agit d'un médicament utilisé en contexte de pratique clinique à plus long terme pour d'autres conditions médicales et il est considéré comme bien toléré. Par ailleurs, selon les cliniciens, les anti-TNF α représentent les traitements de première intention, étant donné l'expérience clinique qu'ils ont acquis avec ces molécules et leur bon taux d'efficacité. Selon eux, l'ixékizumab pourrait être utilisé en cas d'intolérance, de perte de réponse ou d'échec primaire à un anti-TNF α . De plus, il pourrait être utilisé comme premier choix de traitement biologique chez certains patients, notamment ceux ayant une contre-indication aux anti-TNF α .

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 unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'ixékizumab est démontrée pour le traitement de la spondylite ankylosante.

Motifs de la position unanime

- L'ixékizumab est plus efficace que le placebo pour permettre aux patients d'atteindre une réponse ASAS40 et ASAS20, de même que pour améliorer la fonctionnalité des patients et diminuer l'activité de la maladie.
- L'ixékizumab permet de diminuer l'inflammation mesurée à l'IRM par rapport au placebo.
- Les bénéfices cliniques de l'ixékizumab se sont maintenus sur une période allant jusqu'à 52 semaines.
- L'ixékizumab est bien toléré.
- L'ixékizumab est considéré comme ayant une efficacité et une innocuité similaires à celles des anti-TNF α .
- Du fait de son mécanisme d'action différent, l'ixékizumab représente une option thérapeutique additionnelle pertinente pour certains patients, ce qui pourrait répondre à un besoin de santé.

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 80 mg d'ixékizumab est de 1 519 \$. À la dose recommandée de 80 mg dans la première semaine, puis 80 mg toutes les quatre semaines, son coût de traitement annuel s'élève à 19 747 \$. Pour les patients expérimentés aux anti-TNF α qui amorceraient leur traitement avec une dose de 160 mg, puis recevraient 80 mg toutes les 2 semaines, il s'élève plutôt à 21 266 \$. Le coût de traitement à l'ixékizumab est supérieur à celui 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).

anti-TNF α (12 532 à 18 811 \$). Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids corporel de 76 kg, le cas échéant.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Cette analyse est réalisée sur deux populations, soit celle ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNF α et celle naïve aux anti-TNF α .

Population naïve aux anti-TNF α

Pour la population n'ayant jamais fait l'usage d'un anti-TNF α , le fabricant intègre dans son modèle pharmacoéconomique une efficacité différentielle de l'ixékizumab comparativement aux différents anti-TNF α sur la base des données issues de la méta-analyse en réseau. Or, l'INESSS a une interprétation différente de ses résultats et en conclut que l'ixékizumab aurait plutôt une efficacité et une innocuité similaires à celles des anti-TNF α . De plus, dans le passé, l'INESSS a reconnu que les différents anti-TNF α ont une efficacité et une innocuité semblables pour le traitement de la spondylite ankylosante. Ainsi, il estime que pour cette population, l'analyse de minimisation des coûts constitue le devis adéquat.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'ixékizumab aux anti-TNF α remboursés pour le traitement de la spondylite ankylosante (INESSS)

MÉDICAMENT	Coût de traitement annuel ^a		Parts de marché ^c
	Coût dans la première année	Coût dans les années subséquentes ^b	
Ixékizumab ^d	20 375 \$	20 375 \$	s. o.
Coût moyen pondéré	18 294 \$	17 351 \$	s. o.
Adalimumab	19 198 \$	19 198 \$	39 %
Étanercept	13 160 \$	13 160 \$	10 %
Certolizumab	18 619 \$	17 041 \$	14 %
Golimumab	19 439 \$	19 439 \$	13 %
Infliximab ^e	18 275 \$	15 296 \$	24 %

Anti-TNF α : Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha; s. o. : Sans objet.

a Il inclut celui des médicaments, 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 dans les années 2 et 3.

c Les parts de marché sont estimées à partir des données de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} février 2019 au 31 janvier 2020.

d Les estimations tiennent compte du fait que 100 % des patients recevront la dose de charge de 80 mg.

e Les estimations tiennent compte du fait que 54 % des patients recevront l'infliximab toutes les six semaines en traitement de maintien, sur la base des statistiques de facturation de la RAMQ.

Il ressort de cette analyse que le coût de traitement de l'ixékizumab est supérieur de 2 081 \$ la première année et de 3 024 \$ les années subséquentes par rapport à celui pondéré de ses comparateurs.

Population ayant déjà reçu un anti-TNF α

Pour une certaine proportion de la population ayant fait l'essai d'un anti-TNF α , les anti-TNF α peuvent constituer les comparateurs adéquats à l'ixékizumab. De fait, pour une personne qui obtient une réponse adéquate à une molécule de cette classe mais qui, au fil du temps, perd progressivement cette réponse (échec secondaire), les cliniciens peuvent considérer de nouveau un anti-TNF α . Toutefois, puisqu'il n'existe pas de données comparatives de l'ixékizumab avec les anti-TNF α chez cette population expérimentée, son efficience ne peut être évaluée.

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

Pour l'autre proportion de la population ayant eu une réponse inadéquate (notamment un échec primaire ou une réponse inadéquate à plus d'un anti-TNF α) ou chez celle ayant une intolérance ou une contre-indication aux anti-TNF α , l'analyse coût-utilité soumise par le fabricant est retenue. Celle-ci a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'ixékizumab comparativement aux meilleurs soins de soutien. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon quatre états de santé, soit la période d'essai (16 semaines), celle de maintien, celle durant laquelle les patients ayant cessé l'ixékizumab reçoivent les meilleurs soins de soutien et le décès;
- porte sur un horizon temporel à vie;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude COAST-W;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir d'une équation de régression, laquelle repose sur les données obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensions* (EQ-5D) auprès des patients de l'étude COAST-W;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition en médicaments, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, ainsi que ceux du suivi et ceux associés aux pertes de productivité.

Sur la base de cette analyse, l'ixékizumab est une stratégie [REDACTED] comparativement aux meilleurs soins de soutien, c'est-à-dire qu'il est [REDACTED] efficace et [REDACTED] coûteux que son comparateur. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, l'ixékizumab [REDACTED], à l'exception de lorsqu'il s'agit de la perspective du ministère de la Santé, le RCUI s'élevant à [REDACTED] \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné).

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 :

- Horizon temporel : Le fabricant retient un horizon temporel à vie pour ses analyses. Selon les experts, cet horizon est trop long puisqu'aucune donnée ne permet de corroborer l'hypothèse d'un maintien à vie de l'effet de l'ixékizumab. Par conséquent, des analyses ont été effectuées en retenant un horizon plus court (20 et 10 ans) pour évaluer l'effet d'une réduction sur les résultats.
- Coûts indirects : La perte de productivité liée à l'absentéisme, au présentéisme, au chômage et à la retraite anticipée est déterminée par le fabricant selon la sévérité de la maladie, basée sur le score BASDAI. Selon les experts consultés, pour l'absentéisme, l'utilisation du BASDAI comme paramètre pour déterminer la perte de productivité est adéquate. Toutefois, pour ce qui est du chômage et de la retraite anticipée, d'une part, le BASFI aurait été un meilleur marqueur, d'autre part, par convention, l'INESSS ne retient pas l'approche du capital humain en raison de l'incertitude qui y est liée. C'est pourquoi ces coûts de chômage et de retraite anticipée n'ont pas été considérés dans une des analyses. De plus, il convient de noter que, bien que la perte de productivité liée au présentéisme soit plausible, les coûts indirects qui lui sont associés sont difficilement appréciables. À cause notamment de ces incertitudes, l'INESSS a exploré une analyse selon la perspective du système public de soins de santé et de services sociaux dans laquelle les coûts indirects ne sont pas considérés. Cette analyse a un impact considérable sur le ratio.
- Valeurs d'utilité : Le fabricant les a estimées à partir des équations de régression se basant sur les données issues de l'étude clinique COAST-W. Toutefois, bien que la source des données soit celle

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 l'étude pivot, une incertitude demeure en raison de la méthode employée. De fait, l'utilisation d'une régression fait que la valeur d'utilité précise pour un état de santé spécifique ne peut être déterminée ni, par ricochet, validée. Sur cette base, d'autres valeurs issues de la documentation scientifique, et proposées par le fabricant, sont explorées pour évaluer l'effet de la modification de ce paramètre sur les résultats.

Des limites importantes à l'analyse ont de plus été relevées et contribuent à l'incertitude des résultats obtenus. En plus de l'opacité du modèle qui rend difficile la validation de certains intrants, les limites ci-dessous ont été relevées :

- Stabilité du score BASDAI : Le fabricant émet l'hypothèse voulant que le score BASDAI obtenu à la semaine 16 pour les patients qui répondent à l'ixékizumab demeure immuable tout au long de l'horizon temporel du modèle. Selon les experts, il est impensable que les scores BASDAI ne changent pas au fil du temps, notamment car la maladie est fluctuante avec des poussées inflammatoires qui peuvent survenir sporadiquement. Cette limite fait que le ratio est sous-estimé, mais dans une ampleur inconnue.
- Vitesse de progression du BASFI : Celle-ci est basée sur les données de l'histoire naturelle de la maladie et d'une combinaison d'hypothèses corrélant la variation du score BASFI aux changements du *modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score*. Or, faute d'une telle corrélation établie, une incertitude persiste sur ce paramètre.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'ixékizumab aux meilleurs soins de soutien pour le traitement de la spondylite ankylosante chez les patients ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNFα

Perspective sociétale	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT			
SCÉNARIO DU FABRICANT			
INESSS			
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^{b,c}			
1a. Horizon temporel (20 ans)	< 0,36	-10 822	Dominant ^a
1b. Horizon temporel (10 ans)	< 0,15	-1 409	
2. Coûts indirects			
2a. Exclusion du chômage et de la retraite anticipée	< 0,43	21 001	> 49 102
2b. Exclusion de tous les coûts indirects	< 0,43	22 590	> 52 816
3a. Valeurs d'utilité (Wailoo 2015)	< 0,77	-12 047	Dominant ^a
3b. Valeurs d'utilité (McLeod 2007)	< 0,56	-12 047	
BORNE INFÉRIEURE			
1a+2a+3a	< 0,69	22 226	> 32 224
BORNE SUPÉRIEURE			
1b+2b	< 0,25	21 413	> 84 183

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

a Stratégie qui est plus efficace et moins coûteuse que son comparateur.

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

c En raison de la limite portant sur le maintien du score BASDAI, il est jugé que les gains en QALY sont surestimés et, donc, que les RCUI sont sous-estimés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 suite des modifications effectuées par l'INESSS, comparativement aux meilleurs soins de soutien, le RCUI de l'ixékizumab serait au minimum supérieur à 32 224 \$/QALY gagné et pourrait même être supérieur à 84 183 \$/QALY gagné. Il convient de préciser que ces résultats sont empreints d'incertitude, notamment à cause des limites susmentionnées.

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 l'ajout d'une nouvelle indication reconnue à l'ixékizumab pour le traitement de la spondylite ankylosante chez les adultes. 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 : PATIENTS POUVANT RECEVOIR UN ANTI-TNFα		
Prévalence de la spondylite ankylosante	0,21 %	s. o.
Taux de diagnostic	%	
Taux de traitement par un médicament	%	
Taux de traitement par un biologique	%	
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	et	
Nombre d'ordonnances standardisées (sur 3 ans)	s. o.	4 205, 4 242 et 4 279 ^a
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT : PATIENTS AVEC UNE RÉPONSE INADÉQUATE/INTOLÉRANCE AUX ANTI-TNFα		
Nombre de patients traités par un anti-TNFα		2 039, 2 188 et 2 337 ^a
Proportion de patients avec une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNFα	s. o.	7,5 %
Nombre de patients admissibles		153, 164 et 175
Nombre d'ordonnances standardisées (sur 3 ans)		1 282, 1 375 et 1 469
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du médicament (sur 3 ans) Patients pouvant recevoir un anti-TNFα	% , % et %	3 %, 7 % et 12 %
Patients avec réponse inadéquate/intolérance aux anti-TNFα	s. o.	30 %, 60 % et 80 %
Provenance de ses parts de marché Patients pouvant recevoir un anti-TNFα	Ensemble des agents biologiques	Ensemble des agents biologiques
Patients avec réponse inadéquate/intolérance aux anti-TNFα	s. o.	Meilleurs soins de soutien
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Coût moyen de l'ixékizumab par patient ^b	\$	19 747 \$

Anti-TNF α : Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha; s. o. : Sans objet.

a Ces nombres sont estimés à partir des projections des données de statistiques de facturation de la RAMQ.

b Ce coût n'inclut pas celui des services professionnels du pharmacien ni la marge bénéficiaire du grossiste.

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

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, l'INESSS utilise une approche basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ plutôt qu'une approche épidémiologique telle que celle utilisée par le fabricant. En plus, il a apporté des modifications sur un ensemble de valeurs et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patients avec une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNFα : Selon les experts, cette proportion de patients qui reçoit actuellement les meilleurs soins de soutien serait d'environ 5 à 10 %. L'ajout de cette population augmente considérablement l'impact budgétaire.
- Parts de marché : L'ixékizumab sera utilisé par une grande proportion des patients ayant eu une réponse inadéquate ou présentant une intolérance aux anti-TNFα, puisque ceux-ci sont actuellement traités par les meilleurs soins de soutien. Toutefois, de l'avis d'experts, il est tout de même estimé que certains médecins privilégieraient l'administration de l'ixékizumab chez les patients pouvant recevoir des anti-TNFα, tels que les patients naïfs ou ceux ayant eu une perte de réponse à ces agents, notamment en raison de son mécanisme d'action différent et de son efficacité démontrée. En somme, les parts de marchés de l'ixékizumab seraient sous-estimées et leur modification augmente l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Taltz^{MC} sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de la spondylite ankylosante chez les adultes (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	840 435 \$	1 846 578 \$	2 778 540 \$	5 465 553 \$
Nombre d'ordonnances	511	1 122	1 688	3 321
IMPACT NET^b				
RAMQ	675 999 \$	1 454 285 \$	2 085 216 \$	4 215 500 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			2 292 637 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			6 678 244 \$

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 d'une proportion de patients ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNFα de 5 % et d'une diminution de 20 % des parts de marché de l'ixékizumab (2,4 %, 5,6 % et 9,6 %).

d Les estimations tiennent compte d'une proportion de patients ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNFα de 10 % et d'une augmentation de 20 % des parts de marché de l'ixékizumab (3,6 %, 8,4 % et 14,4 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 4,2 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'ixékizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle il y aurait un remboursement de 3 321 ordonnances standardisées 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, qui se sont prévalus de leur droit de vote, sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à l'ixékizumab pour le traitement de la spondylite ankylosante, 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 unanime

- L'ixékizumab est plus efficace que le placebo pour permettre aux patients d'atteindre une réponse ASAS40 et ASAS20 ainsi que pour améliorer la fonctionnalité des patients et diminuer l'activité de la maladie, telles que mesurées par la variation du score BASFI et BASDAI. De plus, il permet de réduire l'inflammation mesurée à l'IRM.
- Les bénéfices cliniques de l'ixékizumab se sont maintenus jusqu'à 52 semaines.
- L'ixékizumab est bien toléré.
- L'ixékizumab est considéré comme ayant une efficacité et une innocuité similaires à celles des anti-TNFα.
- Du fait de son mécanisme d'action différent, l'ixékizumab représente une option thérapeutique additionnelle pertinente pour certains patients.
- Le coût de traitement de l'ixékizumab est supérieur à celui du coût moyen pondéré des anti-TNFα. Considérant que ces résultats s'appliquent à la majorité des patients et compte tenu de l'incertitude des résultats pharmacoéconomiques chez les patients ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-TNFα, l'ixékizumab est jugé globalement non efficient.
- Le remboursement de l'ixékizumab pour cette indication engendrerait sur le budget de la RAMQ des coûts de l'ordre de 4,2 M\$ sur trois ans.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À partir des analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de l'ixékizumab réduit de 54 656 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles de Brenzys^{MC}, Erelzi^{MC} et Renflexis^{MC}. Un rabais ou une ristourne sur ces médicaments augmenterait l'inefficience de l'ixékizumab chez la population naïve aux anti-TNFα. L'impact budgétaire net serait également défavorablement influencé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et coll.** Efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: sixteen-week results from a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with prior inadequate response to or intolerance of tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(4):599-611.
- **Dougados M, Wei JC, Landewé R, et coll.** Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trial in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis* 2020;79(2):176-85.
- **McLeod C, Bagust A, Boland A, et coll.** Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(28):1-158, iii-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).

- **Van der Heijde D, Cheng-Chung WJ, Dougados M, et coll.** Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392(10163):2441-51.
- **Wailoo A, Hernandez M, Philips C, et coll.** Modeling health state utility values in ankylosing spondylitis: comparisons of direct and indirect methods. *Value Health* 2015;18(4):425-31.

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).

XOSPATA^{MC} – Leucémie myéloïde aigüe

Avis transmis à la ministre en mai 2020

Marque de commerce : Xospata

Dénomination commune : Giltéritinib

Fabricant : Astellas

Forme : Comprimé

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 à la ministre d'inscrire Xospata^{MC} sur les listes des médicaments, pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe en rechute ou réfractaire (LMA R/R) avec mutation du gène de la tyrosine kinase-3 de type FMS (FLT3), 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'une leucémie myéloïde aigüe récidivante ou réfractaire avec une mutation du gène de la tyrosine kinase-3 de type FMS (FLT3) chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

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

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 120 mg par jour.

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.

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le giltéritinib est une molécule qui inhibe plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase, y compris ceux de la tyrosine kinase-3 de type FMS (FLT3). Ce traitement inhibe la signalisation par le récepteur FLT3 ainsi que la prolifération de cellules exprimant les récepteurs FLT3 de manière exogène, y compris les mutations FLT3 en duplication interne en tandem (ITD) et dans le domaine tyrosine kinase (TKD) de types FLT3-D835Y et FLT3-ITD-D835Y. Le giltéritinib provoque aussi l'apoptose des cellules leucémiques exprimant FLT3-ITD.

Le giltéritinib est indiqué pour « le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) récidivante ou réfractaire exprimant une mutation du gène de la tyrosine kinase-3 de type FMS (FLT3) ». Il s'agit de la première évaluation de Xospata^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime à 1 500 le nombre de nouveaux cas de leucémie diagnostiqués au Québec en 2019 et estime que 780 personnes sont décédées des suites de cette maladie. La LMA représente environ le quart de l'ensemble des cas de leucémie. Elle est le deuxième type de leucémie le plus fréquent chez l'adolescent et l'adulte au Canada. L'âge médian au moment du diagnostic, dans les pays industrialisés, est d'environ 65 à 71 ans (Shysh 2017). La survie à cinq ans pour ce cancer est de 21 %. La mutation du gène FLT3 est une anomalie moléculaire déterminée au moment du diagnostic. Une mutation à ce niveau provoque une réplication anormale et dysfonctionnelle des myéloblastes. Les mutations du gène FLT3 sont divisées en deux sous-types selon leur localisation et sont désignées ITD ou TKD. Le sous-type de mutation FLT3-ITD est présent chez 20 à 25 % des patients atteints d'une LMA. Ces derniers sont généralement considérés comme à haut risque de rechute, en particulier en présence d'un ratio allélique élevé. Le sous-type de mutation FLT3-TKD est présent chez 5 à 7 % des patients. L'effet négatif de la mutation FLT3-TKD sur le pronostic est incertain, en raison de données contradictoires au sujet de la survie globale dans les études publiées jusqu'à maintenant.

Le traitement initial de la LMA est divisé en deux phases : l'induction et la consolidation (NCCN 2019). L'objectif du traitement d'induction est d'obtenir une réponse complète et de restaurer l'hématopoïèse normale; celui du traitement de consolidation est de réduire le nombre de cellules leucémiques résiduelles et de prévenir la rechute. Pour les patients dont la LMA a une mutation FLT3, les chimiothérapies d'induction et de consolidation sont généralement associées à la midostaurine. Lorsque la maladie est réfractaire au traitement d'induction ou qu'elle récidive, différents régimes de chimiothérapie sont possibles (Dombret 2016, Stone 2017). L'âge et le statut de performance du patient déterminent l'intensité du traitement offert, soit intensive à visée curative ou non intensive à visée palliative. Les options intensives de chimiothérapie de sauvetage sont basées sur des associations avec la cytarabine à haute dose (HiDAC), notamment avec des anthracyclines (protocole 7+3) ou le FLAG-ida. Il existe aussi d'autres protocoles à base de mitoxantrone et d'étoposide, avec ou sans cytarabine (MEC ou NOVE). Pour les patients qui obtiennent une réponse complète au traitement de sauvetage, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est la seule option de traitement à visée curative, s'ils y sont admissibles. Les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie intensive reçoivent un traitement de faible intensité à visée palliative, constitué de cytarabine à faible dose (LoDAC), d'azacitidine ou des meilleurs soins de soutien (MSS).

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

Besoin de santé

Actuellement, il n'existe pas de traitement standard à visée curative de la LMA R/R, en raison de l'hétérogénéité des populations ainsi que des résultats obtenus dans les études. Les chimiothérapies intensives utilisées au Québec entraînent un bon taux de réponse et la possibilité de recevoir une GCSH à la suite de ces traitements. Toutefois, ils provoquent des effets indésirables importants et la durée de la réponse est courte. Durant ces traitements, les patients sont hospitalisés pendant une longue période, avec un grand besoin de transfusions. Concernant les patients recevant une chimiothérapie de faible intensité, il est peu fréquent qu'ils soient admissibles à une GCSH à la suite de cette thérapie. Il est à noter qu'une certaine proportion des patients atteints d'une LMA R/R recevront seulement les MSS, en raison, notamment, de la toxicité importante des autres traitements disponibles.

Il y a un besoin de traitements pouvant augmenter la survie, diminuer la dépendance aux transfusions, qui soient bien tolérés, sans impact majeur sur la qualité de vie et dont la voie d'administration rend possible un traitement en milieu ambulatoire des patients atteints de cette maladie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ADMIRAL (Perl 2019) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude ADMIRAL est un essai de phase III, à devis ouvert, multicentrique et à répartition aléatoire. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du giltéritinib en comparaison des chimiothérapies de sauvetage. Elle a été réalisée sur 371 patients atteints d'une LMA récidivante ou réfractaire à une première intention de traitement, suivant ou non une GCSH. Tous avaient une mutation FLT3-ITD ou FLT3-TKD, et un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2. Les sujets devaient être admissibles à une chimiothérapie de sauvetage intensive ou de faible intensité, présélectionnée par l'investigateur avant la répartition aléatoire. Une stratification a été réalisée selon la réponse au traitement antérieur et le type de chimiothérapie de sauvetage présélectionné.

Les patients ont été répartis selon un ratio 2:1 dans l'un des deux groupes de traitement suivants :

- le giltéritinib à une dose de 120 mg par voie orale une fois par jour;
- une chimiothérapie de sauvetage aux doses standard; elle pouvait être intensive (FLAG-ida ou MEC) ou de faible intensité (LoDAC ou azacitidine)

Le giltéritinib et les chimiothérapies de faible intensité étaient poursuivis notamment jusqu'à l'absence de bénéfice clinique ou la survenue d'une toxicité inacceptable. En ce qui a trait aux chimiothérapies intensives, un premier cycle était administré. Un deuxième cycle pouvait être donné selon le compte cellulaire de la moelle osseuse ou à la discrétion de l'investigateur. Il est à noter que les sujets qui n'ont pas atteint une rémission complète composite, définie comme une rémission complète, une rémission complète avec récupération incomplète hématologique ou une rémission complète avec récupération incomplète des plaquettes, après un cycle, pouvaient avoir une augmentation de la dose de giltéritinib jusqu'à 200 mg par jour. En outre, la dose de giltéritinib pouvait être initialement réduite à 80 mg par jour en raison d'effets indésirables; elle pouvait être réduite jusqu'à 40 mg si le patient avait déjà eu un bénéfice clinique. Il est à noter qu'à la suite d'une greffe, les patients pouvaient poursuivre le giltéritinib à certaines conditions.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 pour l'analyse finale de cette étude est la survie globale. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), ce paramètre ainsi que la survie sans événement et la rémission complète ont été testés selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats obtenus dans cette étude, après un suivi médian de 17,8 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude ADMIRAL (Perl 2019)

Paramètre d'efficacité	Giltéritinib n = 247	Chimiothérapies de sauvetage ^a n = 124	RRI (IC95 %) ou valeur p
Survie médiane globale	9,3 mois	5,6 mois	0,64 (0,49 à 0,83) p < 0,001 ^b
Survie médiane sans événement	2,8 mois	0,7 mois	0,79 (0,58 à 1,09) p = 0,0415 ^c
Taux de rémission complète	21,1 %	10,5 %	nd ^d
Taux de réponse objective	67,6 %	25,8 %	nd ^e
Taux de rémission complète avec récupération hématologique incomplète	25,5 %	11,3 %	nd ^e
Taux de rémission complète composite ^f	54,3 %	21,8 %	nd ^e
Durée médiane de la rémission	11 mois	n. e.	nd ^e
Taux de GCSH	25,5 %	15,3 %	p=0,0333 ^e

GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; n. e. : Non évaluable; nd : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés.

- a Les chimiothérapies de sauvetage comprenaient une chimiothérapie intensive (FLAG-ida ou MEC) ou de faible intensité (LoDAC ou azacitidine).
- b Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,0238.
- c Le résultat obtenu est non statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,01193.
- d Le résultat obtenu est exploratoire en raison de la séquence hiérarchisée.
- e Les résultats obtenus sont exploratoires puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses.
- f Comprend la rémission complète, la rémission complète avec récupération hématologique incomplète et la rémission complète avec récupération incomplète des plaquettes.

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

- L'étude ADMIRAL est d'un niveau de preuve élevé et de bonne qualité méthodologique.
- Bien que cet essai soit à devis ouvert, il aurait été difficile d'effectuer un double insu en raison de la voie d'administration des traitements. De plus, cela affecte peu l'évaluation du paramètre principal puisque la survie globale est objective.
- Les facteurs de stratifications sont pertinents. La répartition aléatoire est adéquate, la population étant globalement comparable entre les deux groupes.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Il s'agit d'un paramètre d'évaluation jugé pertinent dans le contexte de la LMA.
- Le plan statistique est jugé adéquat, avec un seuil de signification de 0,0238 et de 0,01193, pour les paramètres de la survie globale et de la survie sans événement, 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).

- Aucun ajustement pour la multiplicité des analyses n'a été effectué pour les paramètres secondaires autres que la survie sans événement et la rémission complète; ils sont donc de nature exploratoire.

En ce qui concerne la validité externe de l'étude, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Les 371 sujets inclus dans l'étude avaient un âge médian de 62 ans, dont 42,9 % était âgé de 65 ans ou plus. Les sujets avaient majoritairement un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 (83,4 %) et présentaient un statut de risque cytogénétique intermédiaire (73 %). Il y avait 60,6 % des patients atteints d'une LMA récidivante, avec une durée médiane depuis la première rémission de six mois, et 39,4 % ayant une maladie réfractaire primaire. Les sous-types de mutation FLT3 détectés étaient de 88,4 % et de 8,4 % pour ITD et TKD respectivement, ce qui concorde avec la littérature. Environ 60 et 40 % des sujets avaient été présélectionnés pour recevoir de la chimiothérapie intensive et de faible intensité, respectivement, et ce, dans les deux groupes.
- En ce qui a trait aux traitements reçus antérieurement, environ 12 % des patients avaient reçu un inhibiteur du FLT3, dont 5,7 % la midostaurine. Dans la pratique clinique actuelle au Québec, la majorité des patients atteints d'une LMA reçoivent de la midostaurine en traitement d'induction. Selon les experts consultés, ce pourcentage pourrait varier avec le temps pour atteindre la quasi-totalité des patients d'ici quelques années. Cet élément affecte donc grandement la validité externe de l'étude, puisque l'efficacité du gilteritinib après l'administration de la midostaurine en traitement d'induction et de consolidation est inconnue.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- Les comparateurs sont jugés adéquats, même si le protocole MEC est beaucoup moins utilisé au Québec que le Flag-ida comme chimiothérapie intensive. Les experts consultés précisent qu'il n'existe pas de traitement standard pour la LMA R/R et que les chimiothérapies intensives sont considérées comme semblables en termes d'efficacité. Il est à noter qu'il aurait aussi été intéressant de comparer le gilteritinib aux MSS.

Efficacité

Les résultats obtenus démontrent qu'il y a un gain statistiquement significatif de 3,7 mois sur la survie médiane globale, en faveur du gilteritinib. L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement modeste. La survie médiane globale de 9,3 mois avec le gilteritinib est toutefois jugée cliniquement importante à ce stade de la maladie, en raison de l'évolution rapide de la LMA R/R. L'analyse de sous-groupe suggère un effet homogène du gilteritinib sur la survie globale dans toutes les sous-populations, sauf celle stratifiant selon le risque cytogénétique. En effet, l'estimation ponctuelle du rapport des risques instantanés est de 1,63 pour le risque défavorable. Or, cette analyse est exploratoire et le test d'interaction suggère un effet homogène du gilteritinib dans ce sous-groupe. Ainsi, aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats. Pour respecter la séquence hiérarchisée, la survie sans événement a été évaluée : les résultats obtenus démontrent un gain non statistiquement significatif de 2,1 mois. Le fait que le gain sur la survie globale soit statistiquement significatif, mais pas celui sur la survie sans événement, pourrait être en partie attribuable au fait que la majorité des patients ayant reçu une chimiothérapie de sauvetage ont terminé l'étude après le premier cycle, ce qui a mené à une censure importante des données de survie sans événement.

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

Bien qu'exploratoires, plusieurs paramètres secondaires ont été jugés cliniquement pertinents. En effet, les taux de réponse objective de 67,6 % ainsi que de rémission complète de 21,1 % avec le gilteritinib sont jugés très importants. La durée médiane de la rémission était de 11,0 mois dans le groupe gilteritinib. Toutefois, elle n'a pas été considérée comme évaluable de manière fiable dans le groupe de la chimiothérapie de sauvetage, en raison de la durée limitée du suivi après le premier cycle de traitement. Le traitement au gilteritinib a permis à 25,5 % des patients de ce groupe de recevoir une GCSH comparativement à 15,3 % avec les chimiothérapies. Les experts consultés ont souligné l'importance de ce résultat à ce stade de la maladie. Il est à noter que le devenir des patients après la greffe n'est pas connu, en raison du suivi trop court. Une analyse de sensibilité effectuée afin de censurer les données des patients greffés suggère que le gain de survie globale est similaire à celui de l'analyse principale. Le gilteritinib semble aussi avoir diminué la dépendance aux transfusions. En effet, parmi les 197 patients dépendants des transfusions, 34,5 % ont atteint une non-dépendance. De plus, sur les 49 patients déjà non dépendants des transfusions, 59,2 % le sont restés. Ces résultats sont jugés cliniquement importants par les experts consultés, puisque la totalité des patients atteints de LMA R/R sont dépendants de la transfusion ou le deviendront.

Il est à noter que deux analyses exploratoires sur la survie globale ont été effectuées. La première a été réalisée en distinguant les patients selon la dose quotidienne de gilteritinib reçue, soit 80, 120 ou 200 mg. La seconde portait sur l'évaluation de l'efficacité de la poursuite ou non du gilteritinib après une GCSH. Pour ces analyses, aucun ajustement pour la multiplicité n'a été effectué et la répartition aléatoire n'était pas préservée. Par ailleurs, la deuxième analyse portait sur très peu de patients (n = 51, dont seulement 16 patients dans le groupe n'ayant pas reçu le gilteritinib après la greffe). En raison des limites méthodologiques et du caractère exploratoire de ces analyses, le bénéfice clinique de l'utilisation d'une dose quotidienne supérieure à 120 mg et de la poursuite du gilteritinib après une GCSH n'est pas clairement démontré.

Innocuité

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés dans le groupe gilteritinib sont, notamment, la neutropénie fébrile (46,7 % contre 36,7 %), l'anémie (47,2 % contre 34,9 %), la thrombocytopénie (25,6 % contre 16,5 %) et l'augmentation des enzymes aspartate et alanine aminotransférases (40,2 %/11,9 % contre 41,9 %/9,2 %). Puisque la durée d'exposition au gilteritinib (18 semaines) est nettement plus longue qu'avec les chimiothérapies de sauvetage (4 semaines), une analyse de l'innocuité exprimée en événements par patient-année a été effectuée, afin d'ajuster pour cette différence. Les résultats révèlent que la fréquence des effets indésirables survenus en cours de traitement semble moins importante avec le gilteritinib qu'avec les chimiothérapies de sauvetage. Par exemple, elle est respectivement de 19,34 et 42,44 événements par patient-année pour les effets indésirables de grade 3 ou plus. Il est à noter que le pourcentage d'hospitalisations liées aux effets indésirables est beaucoup plus élevé dans le groupe gilteritinib que dans celui des chimiothérapies de sauvetage (■ % contre ■ %). Une analyse *post hoc* montre que les effets indésirables responsables de ces hospitalisations sont principalement des neutropénies fébriles, des infections et des désordres cardiaques ou gastro-intestinaux. Selon les experts consultés, ces résultats pourraient s'expliquer par la durée de traitement plus longue avec le gilteritinib ainsi que par le fait que les patients recevant une chimiothérapie de sauvetage sont déjà hospitalisés pour la gestion des toxicités de ce type de traitement, et ce, jusqu'à l'atteinte de la rémission complète. À la lumière de ces

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

données, les experts consultés sont d'avis que la toxicité du giltéritinib est acceptable par rapport à celle des chimiothérapies de sauvetage et que ses effets indésirables peuvent être gérés.

Qualité de vie

Une analyse de qualité de vie, issue de l'étude ADMIRAL, a été effectuée. Les questionnaires utilisés sont notamment les *EuroQol Group-5 Dimension-5 Level* (EQ-5D-5L) et *Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia* (FACT-Leu), qui sont reconnus et validés. Les résultats suggèrent une qualité de vie similaire entre les deux groupes. Il est à noter que la majorité des patients qui ont reçu de la chimiothérapie de sauvetage ont terminé l'étude avant le cycle 2. De ce fait, le nombre de patients évalués au cycle 2 dans le groupe chimiothérapie de sauvetage était faible (n = 15). Ainsi, ces résultats doivent être interprétés avec une grande prudence, d'autant plus en raison du caractère exploratoire de cette analyse et du devis ouvert de l'étude.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu un sondage réalisé à l'initiative de la Société leucémie et lymphome du Canada. Celui-ci inclut les réponses de sept patients canadiens atteints de LMA. Aucun des répondants n'est atteint d'une LMA R/R et n'a reçu le giltéritinib. Dans un premier temps, ils présentent les principaux symptômes de la maladie (fatigue, perte d'appétit, perte de poids, fièvre, étourdissements, sueurs nocturnes et douleurs). Les conséquences de la maladie et de ses traitements affectent aussi les proches des patients en raison des longues hospitalisations, de la dépendance aux soins et des complications possibles. Les effets indésirables principaux des chimiothérapies sont la neutropénie, les nausées, la réduction des mouvements, la perte des cheveux et la douleur. Parallèlement aux effets indésirables physiques, la qualité de vie des patients est diminuée, notamment en raison des changements physiques subis, de l'anxiété et de l'isolement. Toutefois, certains répondants ont rapporté avoir une meilleure expérience que prévu avec les traitements actuels. Les attentes vis-à-vis d'un nouveau traitement seraient de maintenir leur qualité de vie et de réduire le risque de rechute.

Perspective du clinicien

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

Les cliniciens mentionnent que peu de percées thérapeutiques ont été effectuées en LMA depuis 30 ans et que le pronostic demeure décevant. La meilleure compréhension des mécanismes de leucémogénèse permet de plus en plus le développement de thérapies ciblées visant des mutations responsables de la maladie.

Le giltéritinib, une thérapie ciblée dont l'administration est par voie orale, permet l'obtention de taux de réponses et de rémission complète importants au sein d'une population pour qui les options thérapeutiques sont très limitées, soit des patients atteints d'une LMA R/R avec mutation dans le gène FLT3. Ce traitement a conduit un pourcentage significatif de patients jusqu'à la GCSH, ce que les cliniciens consultés jugent très intéressant. De plus, ce traitement a mené une certaine proportion de sujets non dépendants des transfusions. Les cliniciens soulignent l'importance de cette non-dépendance transfusionnelle, puisque la totalité des patients atteints de LMA R/R sont dépendants de la transfusion ou le deviendront. Ce traitement pourrait donc préserver l'autonomie de certains patients. Ainsi, le giltéritinib apparaît comme étant un traitement efficace, avec une innocuité qui semble meilleure que

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

celle des chimiothérapies de sauvetage, une fois ajustée pour la durée différente d'exposition aux traitements. D'ailleurs, les cliniciens ne sont pas inquiets du pourcentage élevé d'hospitalisations liées au giltéritinib, qu'ils expliquent par la durée de traitement plus longue avec cette thérapie qu'avec la chimiothérapie de sauvetage.

Bien que l'étude comprenne peu de patients ayant reçu préalablement un inhibiteur du gène FLT3, les cliniciens sont d'avis qu'ils administreraient le giltéritinib à ces patients, puisque cet inhibiteur du gène FLT3 de deuxième génération serait plus spécifique que la midostaurine, de première génération.

Il est à noter que les cliniciens n'utiliseraient pas le giltéritinib à une dose de 200 mg ni après une GCSH, du fait que leurs bénéfices ne sont pas clairement démontrés. Puisqu'une proportion de patients de l'étude ADMIRAL ont eu ces changements posologiques, il y a une incertitude sur les résultats attendus au Québec.

En absence de comparaison directe aux MSS, les cliniciens estiment que le giltéritinib serait plus efficace. Un clinicien mentionne qu'il y aurait probablement une certaine proportion de patients admissibles seulement aux MSS chez qui il tenterait le giltéritinib, car ce nouveau traitement peut rendre un patient non dépendant des transfusions et ainsi prévenir des infections et certaines comorbidités associées.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI et du CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du giltéritinib pour le traitement de la leucémie réfractaire ou récidivante avec la mutation du gène FLT3 est démontrée.

Motifs de la position unanime

- Après un suivi médian de 17,8 mois, l'étude ADMIRAL démontre un gain de survie médiane globale de 3,7 mois statistiquement significatif par rapport aux chimiothérapies de sauvetage. Bien que l'ampleur de ce gain soit jugée cliniquement modeste, l'INESSS juge que la survie médiane globale de 9,3 mois est importante.
- Les taux de réponse objective et de rémission complète semblent plus importants avec le giltéritinib qu'avec les chimiothérapies de sauvetage. Le taux de greffe semble plus élevé avec le giltéritinib qu'avec les chimiothérapies de sauvetage; le suivi est toutefois trop court pour connaître le devenir des patients suivant la greffe. Enfin, le giltéritinib semble diminuer la dépendance des patients aux transfusions. Bien que tous ces paramètres soient exploratoires, l'INESSS considère tous ces résultats comme cliniquement importants à ce stade de la maladie.
- Lorsqu'ajusté pour tenir compte des durées différentes d'exposition aux traitements, le profil d'innocuité du giltéritinib semble meilleur que celui des chimiothérapies de sauvetage. Bien que le pourcentage d'hospitalisations liées aux effets indésirables soit plus important avec le giltéritinib, la toxicité de ce traitement peut être prise en charge.
- Cette étude présente certaines limites en ce qui a trait à la validité externe, notamment en raison du faible pourcentage de patients ayant reçu la midostaurine dans l'essai, ce qui n'est pas la pratique actuelle et future au Québec. Cela amène une incertitude sur l'ampleur de l'efficacité réelle du giltéritinib après un échec à un traitement comprenant 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).

la midostaurine.

- Cette molécule pourrait combler partiellement le besoin de santé par rapport aux chimiothérapies de sauvetage puisqu'il prolonge la survie, qu'il semble diminuer la dépendance aux transfusions et qu'il s'administre par voie orale, ce qui facilite le traitement ambulatoire de cette maladie. De plus, il pourrait augmenter le pourcentage de patients qui recevront une greffe.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 40 mg de gilteritinib est de 325 \$. Son coût de traitement par période de 28 jours est de 27 300 \$. Il est supérieur à celui des chimiothérapies intensives, tels les protocoles 7+3 (2 246 \$), FLAG-Ida (2 300 \$) et HiDAC (314 \$), ainsi qu'à celui des chimiothérapies de faible intensité telles que l'azacitidine (2 192 \$) et LoDAC (19 \$). Notons que les chimiothérapies de faible intensité sont habituellement réservées à une population plus frêle, en moins bon état de santé général et non admissible à une thérapie à visée curative. Ce coût est calculé pour une personne d'un poids corporel de 76 kg ou de 1,85 m² de surface corporelle et inclut les pertes de médicament selon la durée de stabilité du médicament, le cas échéant.

Pour l'évaluation pharmacoéconomique, le fabricant a soumis à l'INESSS une analyse non publiée. Elle a entre autres pour objectif d'estimer les ratios coût-utilité différentiels du gilteritinib comparativement aux chimiothérapies (haute intensité et faible intensité) en analyse principale et aux MSS en analyse complémentaire, pour le traitement des LMA R/R. Ces analyses :

- se basent sur un modèle mixte constitué d'un arbre de décision dont l'issue, à savoir la réalisation ou non d'une GCSH, mène à deux modèles de survie distincts. Il s'agit de deux modèles de survie cloisonnés, partitionnés et comportant les mêmes états de santé (survie sans événement, survie post événement et décès), différenciés par la réalisation préalable d'une GCSH en consolidation;
- portent sur un horizon temporel de 41 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuient sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude ADMIRAL et de Evers (2018) pour la comparaison avec les chimiothérapies et sur celles des études de Sarkozy (2013) pour la comparaison avec les meilleurs soins de soutien. Ces données sont extrapolées sur l'horizon temporel au moyen de différents modèles paramétriques;
- incluent entre autres des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie provenant de l'étude ADMIRAL, obtenues au moyen de questionnaires EQ-5D-5L;
- sont réalisées selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des traitements, de gestion des effets indésirables, de la GCSH, les coûts médicaux (incluant notamment ceux des analyses biomédicales et des soins palliatifs) et des traitements subséquents suivant une récurrence de la maladie. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects, soit de perte de productivité.

Une analyse complémentaire comparant le gilteritinib aux MSS pour le traitement de la LMA R/R a aussi été soumise. Ce comparateur est pertinent compte tenu du fait qu'une proportion des patients appelés à recevoir le gilteritinib auraient autrement reçu ces derniers. Toutefois, l'analyse par rapport à ceux-ci n'a pas été retenue, car elle comporte trop d'incertitudes, du fait qu'elle se fonde sur une comparaison indirecte naïve et non ancrée entre l'étude ADMIRAL et la publication de Sarkozy (2013). Cependant, on

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

y observe que la totalité des coûts en médicament, soit 27 300 \$ par cycle, viendrait s'ajouter à celui des MSS pour le traitement de ces patients par le giltéritinib, et s'accompagnerait d'un avantage très probable, mais dont l'ampleur demeure inconnue, sur le taux de greffe et sur la survie globale.

Selon le fabricant, le résultat cout-utilité incrémental (RCUI) du giltéritinib est de ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), comparativement aux chimiothérapies. La probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné ou inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de ■ et ■ %, respectivement. Une analyse de scénario a aussi été réalisée selon une perspective MSSS; le ratio obtenu est de ■ \$/QALY gagné.

L'analyse du fabricant repose sur l'hypothèse, peu étayée dans la documentation scientifique, selon laquelle le giltéritinib augmente le taux de GCSH et modélise le bénéfice de survie après cette greffe. Par ailleurs, les données cliniques suivant la GCSH de l'étude ADMIRAL sont immatures et l'analyse comporte une importante censure. En raison des données disponibles et de l'incertitude découlant de cette hypothèse, l'INESSS estime qu'il aurait été souhaitable d'explorer l'utilisation d'un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé (c.-à-d. la survie sans événement, la survie post-événement et le décès) afin de refléter directement les données agrégées de cette étude. À défaut de disposer d'une telle analyse, l'INESSS a conservé ce modèle et modifié plusieurs paramètres susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI. Les principales modifications sont les suivantes :

- Taux de GCSH : Bien que les résultats laissent présager que le giltéritinib conduit davantage de patients à une greffe, il s'agit d'un paramètre exploratoire dans l'étude ADMIRAL. Une interprétation plus conservatrice de ces données consiste à n'octroyer aucun avantage au giltéritinib.
- Survie globale des patients ne recevant pas une GCSH : Plusieurs projections de la survie à long terme sont plausibles. Puisque très peu de données sont actuellement disponibles, une représentation plus conservatrice de ce paramètre que celle du fabricant est retenue par l'INESSS.
- Valeurs d'utilité : Celles retenues par le fabricant sont tirées de l'analyse des questionnaires soumis aux patients au cours de l'étude ADMIRAL. Malgré cela, l'INESSS estime que certaines valeurs ne sont pas cohérentes entre elles. En particulier, il apparaît peu plausible que la valeur d'utilité soit aussi élevée chez les patients greffés dont la maladie progresse que chez ceux chez lesquels elle ne progresse pas. Cela pourrait s'expliquer par des biais de méthodologie. Par conséquent, l'INESSS a réduit cette valeur à 0,82, car, selon les experts consultés, celle-ci ne peut pas être supérieure à la valeur retenue pour les patients non greffés dont la maladie progresse.
- Administration du giltéritinib après une GCSH : L'INESSS n'a pas considéré l'administration de giltéritinib après une greffe, parce que les bénéfices cliniques ne sont pas clairement démontrés. Tous les bénéfices cliniques et coûts présumés liés à cette administration ont donc été retirés de l'analyse.
- Dose du giltéritinib : Dans cette analyse, une dose maximale de 120 mg est considérée par l'INESSS afin de respecter ses critères d'utilisation et sa monographie de produit. Cette correction a été réalisée en dépit du fait que de nombreux patients de l'étude ont reçu des doses supérieures et que les conséquences potentielles de cette augmentation de l'exposition à ce médicament sur la survie sont inconnues.
- Horizon temporel : La modélisation proposée par le fabricant porte sur un horizon temporel très long. L'espérance de vie des patients non greffés est plus courte, de l'ordre de quelques mois. Bien que la greffe soit réalisée dans un objectif curatif, le devenir à long terme 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).

greffés après traitement (giltéritinib ou chimiothérapie) est aujourd'hui incertain. Afin de contrôler cette incertitude, l'INESSS propose un scénario où l'horizon temporel est réduit à trois ans.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le giltéritinib aux chimiothérapies pour le traitement de la LMA R/R avec mutation dans le gène *FLT3*

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Taux de GCSH	1,09	0,90	155 821	173 938
2. Survie globale des patients ne recevant pas une GCSH	1,47	1,21	176 369	145 225
3. Valeurs d'utilité	1,90	1,55	178 960	115 575
4. Administration du giltéritinib après une GCSH	1,56	1,28	147 673	115 192
5. Dose du giltéritinib	1,90	1,57	129 227	82 531
6. Horizon temporel	0,41	0,33	179 434	543 063
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4+5	0,34	0,27	81 149	300 198 ^b
BORNE INFÉRIEURE				
2+3+4+5	1,13	0,92	104 598	113 619
BORNE SUPÉRIEURE				
2+3+4+5+6	0,34	0,27	105 208	392 521
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité qu'il soit $\leq 100\,000$ \$/QALY gagné est inférieure à 1 %.			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; *FLT3* : Tyrosine kinase-3 de type FMS; GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques; LMA R/R : Leucémie myéloïde aigüe récidivante ou réfractaire; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

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

b La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats : le RCUI, selon une perspective MSSS, est de 301 823 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI serait de 300 198 \$/QALY gagné. Ce résultat provient d'une approche conservatrice à l'égard de l'incertitude entourant le potentiel avantage du giltéritinib à amener plus de patients à la GCSH et les bénéfices cliniques sur la survie à plus long terme qui en découleraient. Il est peu probable (0,1 %) qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné. Ce RCUI serait respectivement de 113 619 et 392 521 \$/QALY gagné, selon que cet avantage lui est accordé vis-à-vis des chimiothérapies (25 % contre 15 %) ou que l'ensemble des bénéfices cliniques et des coûts sont mesurés sur une période maximale de 3 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).

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)

Bien que la détection de la mutation du gène *FLT3* se fasse au diagnostic de la LMA, le statut *FLT3* change chez environ 20 % des patients au moment d'une récurrence de la maladie. Ainsi, il est recommandé de faire non seulement le dépistage des mutations *FLT3* au moment du diagnostic, mais aussi à chaque récurrence et à l'évolution de la maladie. Le test compagnon à ce stade de la maladie est un test d'amplification des acides nucléiques permettant la détection des mutations FLT3-ITD et FLT3-TKD, qui est déjà inscrit dans le [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) du ministère de la Santé et des Services sociaux. Advenant l'inscription du gilteritinib sur les listes des médicaments, ce sont plus de 400 analyses qui viendraient s'ajouter aux analyses déjà réalisées au diagnostic.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du gilteritinib pour le traitement des patients adultes atteints de la LMA R/R avec mutation dans le gène *FLT3*. 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 estimé de patients diagnostiqués annuellement avec une LMA au Québec (2017)		359
Taux de croissance du nombre de patients	%	3,8 % ^a
Proportion de patients avec une LMA qui serait analysée au diagnostic pour une mutation dans le gène <i>FLT3</i>	%	s. o.
Taux de mutation dans le gène <i>FLT3</i>	%	28 %
Proportion de patients avec une LMA R/R <i>FLT3</i>	%	50 % ^b
Proportion de patients avec une LMA qui serait analysée pour une mutation dans le gène <i>FLT3</i> au stade récidivant ou réfractaire	s. o.	80 %
Proportion de patients redirigés vers une étude clinique	%	10 %
Proportion de patients couverts par la RAMQ	%	74 % ^a
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)		41, 43 et 44
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du giltéritinib (sur 3 ans)	%, % et %	65 %, 65 % et 65 %
Provenance de ses parts de marché	Chimiothérapies de haute intensité, chimiothérapie de faible intensité et MSS	Chimiothérapies de haute et de faible intensité (40 %) MSS (25 %)
Intégration progressive des patients dans l'analyse		Oui
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Nombre de mois de traitement avec le giltéritinib		6,3
Coût moyen de traitement par patient avec le giltéritinib	\$	133 736 \$
Coût moyen de traitement par patient avec les comparateurs ^c		
<u>Chimiothérapie de haute intensité</u>		
FLAG-IDA	\$	2 163 \$
HiDAC	s. o.	314 \$
IDAC	s. o.	131 \$
7+3	s. o.	2 425 \$
NOVE	s. o.	261 \$
MEC	\$	s. o.
<u>Chimiothérapie de faible intensité</u>		
Azacitidine	\$	4 822 \$
LoDAC	\$	615 \$

7+3 : Régime à base de cytarabine et d'une anthracycline; FLAG-IDA : Régime à base de fludarabine, cytarabine et d'idarubicine; *FLT3* : Tyrosine kinase-3 de type FMS; HiDAC : Protocole avec de la cytarabine à haute dose; IDAC : Protocole à dose intermédiaire de cytarabine à haute dose; LoDAC : Cytarabine à faible dose; MEC : Protocoles à base de mitoxantrone et d'étoposide avec cytarabine; NOVE : Protocoles à base de mitoxantrone et d'étoposide ou sans cytarabine; s. o. : Sans objet.

a Cette valeur a été établie en concordance avec celle retenue lors de l'évaluation d'énasidénib (INESSS, 2019).

b Cette proportion tient compte du fait que la maladie de certains patients diagnostiqués au cours des années antérieures récidiverait au cours de l'année en cours.

c Seuls les traitements utilisés au Québec et ayant des parts de marché de plus de 5 % sont présentés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 ■ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il incorpore dans son analyse l'incidence budgétaire sur les établissements de santé. L'INESSS a apporté un ensemble de modifications et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patients avec une LMA qui serait analysée pour une mutation dans le gène *FLT3* au stade récidivant ou réfractaire : Le fabricant a considéré un test *FLT3* pour tous les patients atteints de LMA à la suite du diagnostic de leur maladie. Il ne prévoit pas que les patients soient testés à nouveau après la récurrence ou la rechute de leur maladie. Or, dans certains cas, les cellules tumorales peuvent acquérir ou perdre une mutation dans le gène *FLT3*. Ainsi, selon l'INESSS, puisque la détection de la mutation du gène *FLT3* serait à visée thérapeutique, il est présumé qu'environ 80 % des LMA seront analysées à nouveau au stade récidivant ou réfractaire. Cette modification diminue l'impact budgétaire.
- Intégration progressive des patients dans l'analyse : Le fabricant considère que l'ensemble des patients amorcent leur traitement au premier jour de l'année. L'INESSS les intègre plutôt tout au long de l'année, soit au fur et à mesure de leur incidence. Cette modification diminue l'impact budgétaire.
- Parts de marché de gilteritinib : Elles ont été rehaussées par l'INESSS, et ce, dès la première année. Selon les experts, le gilteritinib prendra 80 % du marché occupé par les chimiothérapies et 50 % de celui des MSS, en raison de sa prise orale et des bénéfices cliniques observés dans l'étude ADMIRAL. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Coût moyen de traitement par patient avec le gilteritinib : Dans cette analyse, une dose maximale de 120 mg est considérée par l'INESSS afin de respecter ses critères d'utilisation et sa monographie de produit. Cette réduction réduit l'analyse d'impact budgétaire.
- Coût moyen de traitement par patient avec les comparateurs : L'INESSS a considéré les durées de traitements recommandées par le GEOQ pour les protocoles utilisés au Québec.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 Xospata^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement des patients adultes atteints de la leucémie myéloïde aigüe récidivante ou réfractaire avec mutation dans le gène *FLT3* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	2 108 726 \$	2 799 633 \$	2 799 633 \$	7 707 992 \$
Nombre de personnes	20	21	22	62 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	2 113 957 \$	2 806 578 \$	2 806 578 \$	7 727 114 \$
Établissements	-21 696 \$	-24 592 \$	-26 165 \$	-72 453 \$
Total	2 092 957 \$	2 806 578 \$	2 780 413 \$	7 654 661 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			6 925 234 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			11 210 705 \$

FLT3 : Tyrosine kinase-3 de type FMS.

- 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 certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des parts de marché de giltéritinib de 25 % sur les trois premières années (58,75 %).
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des parts de marché de giltéritinib de 25 % sur les trois premières années (71,25 %) et d'un taux de mutation dans le gène *FLT3* rehaussé à 40 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 7,7 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription du giltéritinib. Sur cette même période, des économies de l'ordre de 72 000 \$ sont attendues sur le budget des établissements de santé. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 62 patients seraient traités au cours de ces années.

Par ailleurs, des coûts additionnels de 23 005 \$ relatifs aux analyses biomédicales sont attendus. Ceux-ci reposent sur les valeurs de référence pondérées pour les tests de dépistage des mutations *FLT3*-ITD (71 \$) et *FLT3*-TKD (107 \$). Notons que des coûts d'honoraires liés à l'interprétation de ces tests par un médecin spécialiste en cytopathologie sont aussi à prévoir.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'inscrire le giltéritinib sur les listes des médicaments pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe réfractaire ou récidivante avec la mutation du gène *FLT3*, 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

- L'étude ADMIRAL démontre que le giltéritinib améliore la survie globale de façon statistiquement significative comparativement aux chimiothérapies de sauvetage, avec un

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

gain jugé cliniquement modeste.

- Certains résultats issus d'analyses exploratoires ont été jugés cliniquement importants, notamment les taux de rémission complète et de greffe, qui semblent plus élevés avec le gilteritinib qu'avec les chimiothérapies de sauvetage. De plus, le gilteritinib semble diminuer la dépendance des patients aux transfusions.
- Puisque le gilteritinib sera probablement utilisé principalement dans un contexte québécois qui diffère de celui dans l'étude ADMIRAL, il est difficile de connaître l'ampleur de l'efficacité réelle de ce traitement en pratique.
- Le gilteritinib comblerait partiellement un besoin de santé jugé important puisqu'il diminue notamment le risque de décès.
- Le ratio coût-utilité incrémental obtenu par l'INESSS est jugé élevé (300 198 \$/QALY). En conséquence, le gilteritinib n'est pas jugé efficient.
- L'inscription du gilteritinib engendrerait un impact budgétaire sur trois ans de 7,7 M\$ pour le système de santé, avec des coûts additionnels d'environ 23 000 \$ pour la réalisation des analyses biomédicales (FLT3).

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du gilteritinib pour le traitement de la LMA R/R constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage était encadré par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir de l'analyse, chaque baisse de 1 % du prix de gilteritinib réduit le RCUI d'environ 3 800 \$ et l'impact budgétaire net sur trois ans d'environ 77 000 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Dombret H, Gardin C.** An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood* 2016;127(1):53-61.
- **Evers G, Beelen DW, Braess J, et coll.** Outcome of Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Beyond First Complete Remission (CR1). *Am Soc Hematology* 2018.
- **Groupe d'Étude en Oncologie du Québec (GEOQ).** Disponible à : <https://www.geoq.info/>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Idhifa^{MC} – Leucémie myéloïde aigüe. Québec. QC : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2019/Idhifa_2019_11.pdf
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology: Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2020. 2019: 139 pages.
- **Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et coll.** Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *N Engl J Med* 2019;381(18):1728-40.
- **Sarkozy C, Gardin C, Gachard N, et coll.** Outcome of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Am J Hematol* 2013;88(9):758-64.
- **Shysh AC, Nguyen LT, Guo M, et coll.** The incidence of acute myeloid leukemia in Calgary, Alberta, Canada : a retrospective cohort study. *BMC Public Health* 2017;18(1):p.94.

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

- **Stone R, Mandrekar S, Sanford B, et coll.** Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017;377(5):454-64.

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
ASTELLAS	Xospata	gilteritinib	Co.	40 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
AVIR	Jorveza	budésonide	Co. Diss. Oral	1 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
IPSEN	Cabometyx	cabozantinib	Co.	20 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajout d'une indication reconnue
IPSEN	Cabometyx	cabozantinib	Co.	40 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajout d'une indication reconnue
IPSEN	Cabometyx	cabozantinib	Co.	60 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajout d'une indication reconnue
JANSS. INC	Erleada	apalutamide	Co.	60 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajout d'une indication reconnue
LILLY	Taltz	ixékizumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	80 mg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajout d'une indication reconnue
LILLY	Taltz	ixékizumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	80 mg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajout d'une indication reconnue
MERCK	Bridion	sugammadex sodique	Sol. Inj.	100 mg/ml	Refus d'inscription	Listes des médicaments - Établissements



SEATTLEGEN	Adcetris	brentuximab védotine	Pd. Perf. I.V.	50 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajout d'une indication reconnue Modification d'une indication reconnue à Istodax ^{MC} et Adcetris ^{MC}
------------	----------	----------------------	----------------	-------	-------------------------------	--

