

AVIS AU MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN OCTOBRE 2020

**Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
5 octobre 2020**

TABLE DES MATIÈRES

ADCETRIS ^{MC}	4
LYMPHOME DE HODGKIN	4
IBRANCE ^{MC}	24
CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE	24
NEXPLANON ^{MC}	30
CONTRACEPTION	30
ROZLYTREK ^{MC}	42
CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES	42
XALKORI ^{MC}	54
SPRAVATO ^{MC}	56
TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR	56
VENCLEXTA ^{MC}	68
LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE	68
GAZYVA ^{MC}	87

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

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

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, Médecinique 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, gynécologie, hématologie oncologique, pharmacie, pneumologie, psychiatrie 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 de Hodgkin

Avis transmis au ministre en octobre 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 au ministre d'ajouter une indication reconnue à Adcetris^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du lymphome de Hodgkin classique (LHc), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- ◆ en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine, pour le traitement de première intention d'un lymphome de Hodgkin classique de stade IV, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

Les autorisations sont données pour un maximum de 6 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 à la surface des cellules du LHC. 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. Ce médicament s'administre par voie intraveineuse, en perfusion de 30 minutes. Le BV est notamment indiqué « pour le traitement de patients atteints de lymphome de Hodgkin de stade IV, qui n'a jamais été traité auparavant, en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (AVD) ». Il est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* à titre de médicament d'exception pour le traitement de certaines indications du LHC et du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique. Il s'agit de la première évaluation d'Adcetris^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime que 250 nouveaux cas de lymphome de Hodgkin (LH) seront diagnostiqués au Québec en 2020 (1 000 au Canada) et que 30 décès seront enregistrés (100 au Canada) (Brenner 2020). Selon le rapport des statistiques canadiennes sur le cancer, publié en 2018, qui fait état de l'incidence du cancer selon le stade, dans environ 46 % des cas, le LH a déjà atteint un stade avancé (stade III ou IV) lorsqu'il est décelé. Ces patients sont exposés à un risque significatif d'échec thérapeutique, comparativement à ceux dont le LH est à un stade précoce, et leur espérance de vie est plus courte que celle de ces derniers. En effet, le taux de survie nette à 5 ans, tous stades confondus, est de 86 % alors, que pour les patients dont la maladie est au stade IV, il n'est que de 65 % (Société canadienne du cancer 2018 et 2020).

Le LH est un cancer prenant naissance dans un lymphocyte B, qui prolifère dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, et qui envahit aussi parfois des sites extraganglionnaires (Kuppers 2012). Les LH sont classés en deux sous-types : les LH classiques (LHC; 95 % des cas de LH) et les LH nodulaires à prédominance lymphocytaire (LHNPL; 5 %). Le LHC exprime le récepteur CD30 et comprend quatre sous-types histologiques : les formes scléronodulaires (60 à 70 % de tous les cas), à cellularité mixte (25 % de tous les cas), riches en lymphocytes (4 % de tous les cas) et à déplétion lymphocytaire (1 % des cas) (Société canadienne du cancer). La stadification du LH est réalisée à l'aide du système de classification d'Ann Arbor selon la version de Lugano. La classification reflète à la fois le nombre de sites atteints et la présence de la maladie au-dessus ou au-dessous du diaphragme (Cheson 2014).

Les traitements de première intention du LHC sont à visée curative pour tous les patients, sans égard au stade de leur maladie. L'orientation du traitement est basée sur des systèmes de classification pronostique qui font la distinction entre les stades limités (stade I ou II) et avancés (stades III ou IV). Le stade I est caractérisé par l'atteinte d'une seule aire ganglionnaire, alors que le stade II se caractérise par l'atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme. Lorsque la maladie est de stade III, des atteintes ganglionnaires sont présentes des deux côtés du diaphragme et parfois, la rate est aussi envahie. Finalement, les patients atteints d'une maladie de stade IV ont des atteintes diffuses extralymphatiques avec ou sans atteinte ganglionnaire associée. Le traitement standard de première intention des LHC de stade limité est une thérapie à modalités combinées, qui consiste en une polychimiothérapie avec ou sans radiothérapie. Le traitement des LHC de stade avancé se limite

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

généralement à une polychimiothérapie. Ainsi, au stade avancé, le protocole de polychimiothérapie le plus souvent utilisé au Québec est l'ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) sur 6 à 8 cycles. Un autre protocole rarement utilisé, mais pouvant être administré aux patients jeunes (âge inférieur ou égal à 60 ans) et à haut risque, est le BEACOPP intensifié (cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide, procarbazine, prednisone, vincristine, bléomycine), qui est associé à un risque augmenté de toxicité aigüe et à long terme (INESSS et GEOQ 2016). En dépit du fait que tous ces traitements procurent des taux de guérison acceptables, le risque de développer des cancers secondaires et des complications cardiovasculaires et pulmonaires tardives demeure préoccupant, particulièrement lorsque l'on tient compte du fait qu'une proportion significative de patients traités à des stades avancés ont une maladie guérissable et vivront de nombreuses années après celle-ci. Malheureusement, approximativement 30 % des patients à ce stade seront réfractaires ou auront une rechute suivant un traitement d'ABVD et environ 11 % suivant six cycles de BEACOPP intensifié (Gordon 2013, Carde 2016). Pour les patients dont la maladie est réfractaire ou récidivante à la suite d'un traitement de première intention, la chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (GACS) est le traitement recommandé pour les patients qui y sont admissibles. Ce traitement est précédé de chimiothérapie de sauvetage afin d'obtenir une réduction de la charge tumorale et, ainsi, de favoriser le succès de la GACS (INESSS et GEOQ). Actuellement, le BV est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'un LHc après l'échec d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques et pour le traitement de consolidation après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, chez les personnes dont la maladie est à risque élevé de récurrence ou de progression.

Besoin de santé

Le LH est un cancer qui touche principalement les jeunes adultes de 18 à 35 ans et, dans une proportion moindre, les patients de 55 ans ou plus. Les traitements, à visée curative, sont choisis selon le stade de la maladie, certains facteurs pronostics et les symptômes du patient. Le protocole de polychimiothérapie ABVD, même si utilisé fréquemment pour le traitement du LHc, est difficile à tolérer, et ce, particulièrement chez les personnes âgées. Le protocole ABVD contient entre autres de la bléomycine, une chimiothérapie qui peut causer des toxicités pulmonaires et celles-ci peuvent être un facteur limitant l'administration ou l'intensité des traitements. Bien que rares, ces toxicités pulmonaires sont souvent imprévisibles et parfois même mortelles, et ce, même chez de jeunes patients sans comorbidité. Les moyens de contrôler ou renverser une toxicité pulmonaire sont limités. Depuis plusieurs décennies, aucun nouveau traitement n'a réussi à améliorer le taux de guérison de cette maladie et d'éviter l'utilisation de la bléomycine. La réalisation d'une tomographie par émission de positrons (TEP) intermédiaire après deux cycles de traitement selon l'étude RATHL (Johnson 2016), permet parfois de retirer la bléomycine du traitement pour certains patients qui obtiennent une bonne réponse et qui sont atteints d'un LH à faible risque. Cette nouvelle pratique permet de limiter les doses et les toxicités de la bléomycine.

Optimiser l'efficacité des traitements de première intention est souhaitable afin d'améliorer la réponse et de réduire les risques de récurrence, car non seulement le pronostic en est affecté, mais les traitements disponibles peuvent provoquer des toxicités importantes. De plus, ces gains d'efficacité ne peuvent être faits aux dépens d'une toxicité accrue puisque ces patients ont une maladie guérissable et peuvent vivre de nombreuses années après.

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

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ECHELON-1 (Connors 2018) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une analyse de sous-groupes (Hutchings 2018), des données actualisées à quatre ans (Bartlett 2019) et des résultats non publiés sur la qualité de vie ont également été considérés.

L'étude ECHELON-1 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à devis ouvert et contrôlé par un traitement actif. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du BV administré en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (BV+AVD) à celles du protocole ABVD chez des patients atteints d'un LHC. Cette étude a été réalisée sur 1 334 sujets n'ayant jamais été traités. Tous les patients devaient présenter un stade avancé (stade III ou IV selon la classification Ann Arbor) et un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Parmi les critères d'exclusion, notons la présence d'une neuropathie périphérique et le recours antérieur au BV. Une stratification a été réalisée selon le score pronostique *International Prognostic Score* (IPS) (0-1/2-3/4-7) et la région géographique (Amérique/Asie/Europe).

Le traitement à l'étude (BV+AVD) consistait en l'administration, par perfusion intraveineuse, de BV à 1,2 mg/kg (maximum 120 mg), de doxorubicine à 50 mg/m², de vinblastine à 6 mg/m² et de dacarbazine à 375 mg/m². L'ABVD consistait en l'administration, par perfusion intraveineuse, de doxorubicine à 50 mg/m², de bléomycine à 10 unités/m², de vinblastine à 6 mg/m² et de dacarbazine à 375 mg/m². Les traitements étaient administrés tous les jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours, sur un maximum de six cycles. Le traitement pouvait être arrêté sur décision de l'investigateur dans l'intérêt du patient, en cas de progression de la maladie, de réponse thérapeutique non satisfaisante (par exemple score de Deauville = 5 lors de la TEP du deuxième cycle) ou de toxicité inacceptable. À la progression, à la récurrence ou en présence d'une maladie résiduelle à la fin du traitement de première intention, les patients recevaient d'autres traitements au choix de l'investigateur.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression modifiée (SSPm) évaluée par un comité indépendant selon les critères *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* (Cheson 2007). La SSPm constitue une analyse modifiée de la survie sans progression (SSP), parce qu'en plus de la progression de la maladie et du décès, la réponse insatisfaisante, définie par un score de Deauville de 3, 4 ou 5, et l'administration d'une thérapie subséquente après avoir complété le traitement de première intention, étaient comptabilisées comme des événements. L'analyse finale de la SSPm était planifiée après 260 événements. La survie globale, le paramètre secondaire clé, a été testée selon une approche séquentielle. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 24,6 mois (SSPm), 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 ECHELON-1 (Connors 2018)

Paramètre d'efficacité ^{a,b}	BV+AVD n = 664	ABVD n = 670	RRI (IC95 %) et valeur p
POPULATION GLOBALE			
Survie sans progression modifiée à 2 ans	82,1 %	77,2 %	0,77 (0,60 à 0,98) p = 0,035
Survie globale à 2 ans	96,6 %	94,2 %	0,73 (0,45 à 1,18) p = 0,199
SOUS-GROUPES SELON LE STADE DE LA MALADIE			
Survie sans progression modifiée à 2 ans (stade IV) ^c	82,0 %	75,3 %	0,71 (0,53 à 0,96) p = 0,023 ^d
Survie sans progression modifiée à 2 ans (stade III) ^e	82,1 %	81,0 %	0,92 (0,60 à 1,42) p = 0,712 ^d

ABVD : Doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine; BV+AVD : Brentuximab védotine, doxorubicine, vinblastine, dacarbazine; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

- a Le paramètre principal ainsi que le paramètre secondaire clé ont été évalués selon l'ordre séquentiel suivant : la survie sans progression modifiée selon le comité indépendant après un suivi médian de 24,6 mois et la survie globale après un suivi médian de 28 mois.
- b Les résultats sont exprimés en pourcentage de patients.
- c Évaluée sur 425 sujets (BV+AVD) et 421 sujets (ABVD).
- d Analyse exploratoire
- e Évaluée sur 237 sujets (BV+AVD) et 246 sujets (ABVD).

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

- Cette étude est d'un bon niveau de preuve, car il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlé par un traitement actif. Elle est jugée de bonne qualité méthodologique malgré son devis ouvert. Une étude à double insu aurait été réalisable, quoique possiblement moins appropriée pour détecter rapidement les toxicités des agents de chimiothérapie. 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 d'un débalancement en ce qui concerne le pourcentage de patients âgés de moins de 45 ans (68 % dans le groupe BV+AVD contre 63 %). Cependant, cette disparité ne devrait pas avoir influencé les résultats d'efficacité de façon significative.
- Les risques de biais de performance et d'attrition sont possibles. Les analyses d'efficacité et d'innocuité ont été révisées par un comité indépendant, ce qui limite les biais de détection.
- Le plan statistique est adéquat et le paramètre secondaire a été analysé selon une approche séquentielle, 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. De plus, inclure à la définition standard de progression une réponse au traitement insatisfaisante après 6 cycles est adéquat puisque cela est le reflet de la pratique clinique. L'obtention d'une réponse complète au traitement initial, sans devoir recourir à des traitements de sauvetage, correspond à un objectif pour le LH.

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

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

- Le protocole ABVD est un comparateur approprié puisqu'il est largement utilisé dans la pratique actuelle.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Les sujets sont majoritairement caucasiens (84 %), 58 % sont des hommes et 39 % proviennent du continent américain. Ils sont d'un âge médian de 36 ans et seulement 14 % étaient âgés de 60 ans ou plus. Environ 96 % des patients avaient un bon indice fonctionnel (ECOG de 0 ou 1), 36 % avaient une maladie de stade III et 64 % de stade IV. Des symptômes B (sueurs nocturnes, fièvre, perte de poids) étaient présents au diagnostic chez 59 % d'entre eux et 26 % avait un score pronostique défavorable (IPS de 4 à 7). La population de l'étude ressemble assez bien à la population à traiter au Québec, cependant, un nombre un peu plus important de patients de 60 ans ou plus serait traité.

Les résultats démontrent que l'association BV+AVD améliore de façon statistiquement significative la SSPm, en comparaison du protocole ABVD. Bien que l'ampleur du gain en termes de mois ne puisse être déterminée, la diminution de 23 % du risque de progression, de décès ou de réponse insatisfaisante est jugée cliniquement significative. À deux ans, la SSPm est estimée à 82,1 % dans le groupe BV+AVD, comparativement à 77,2 % dans le groupe ABVD. Ce bénéfice est également observé dans presque tous les sous-groupes prédéfinis. Les patients chez qui le bénéfice semble plus modeste sont ceux de 60 ans ou plus, ceux en provenance d'Asie, ceux avec un score IPS de 0 ou 1 et ceux sans atteinte extraganglionnaire. Un avantage plus marqué est noté chez les patients dont la maladie est de stade IV comparativement à ceux de stade III. Notons toutefois que ces analyses sont exploratoires, car le stade ne faisait pas partie des facteurs de stratification de l'étude. De plus, un test d'interaction, réalisé *post hoc*, révèle qu'il ne semble pas y avoir d'hétérogénéité dans la réponse au traitement entre les différents stades de la maladie ($p = \blacksquare$).

En ce qui concerne la survie globale, les données sont immatures (5 % de la population en intention de traiter, 67 décès rapportés sur 112 nécessaires pour procéder à cette analyse). La médiane n'est atteinte dans aucun des groupes. Ainsi, la supériorité du régime BV+AVD n'est pas démontrée pour ce paramètre. Le pourcentage de patients en vie est élevé dans les deux groupes. Par conséquent, des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer l'ampleur du bénéfice sur la survie, notamment en termes de mois. Les traitements subséquemment administrés, le recours à l'autogreffe et le fait que les patients du groupe ABVD puissent recevoir le BV après l'analyse principale de la SSPm pourraient cependant entacher les résultats. Une analyse *post hoc* de la survie globale a été réalisée dans le sous-groupe des patients atteints d'une maladie de stade IV (Hutchings). Lors de cette analyse, un total de 40 décès a été rapporté dans les deux groupes; ainsi, le pourcentage de patients en vie est élevé dans chaque groupe (97 % contre 94 %). Il est difficile de tirer des conclusions pour ce sous-groupe en ce qui concerne ce paramètre et rappelons qu'il s'agit aussi d'une analyse exploratoire. Les résultats du groupe comparateur sont ceux attendus en pratique pour tous les paramètres évalués, ce qui consolide les conclusions de l'étude.

Des données actualisées à quatre ans ont été considérées (Bartlett). Elles ne portent pas sur le paramètre d'évaluation principal (SSPm), mais plutôt sur la survie sans progression (SSP), un paramètre exploratoire. Le taux de SSP estimé à quatre ans est de 81,7 % pour les patients traités par l'association BV+AVD et de 75,1 % pour les sujets du groupe comparateur (RRI 0,69 [IC95 % 0,54 à 0,88] $p = 0,003$), ce qui consolide

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 conclusions de l'étude. Les analyses de sous-groupes prédéfinis semblent aussi indiquer, pour la plupart, un bénéfice en faveur de l'association BV+AVD. Cependant, contrairement aux résultats sur la SSPm à deux ans, les patients atteints d'une maladie de stade IV (RRI 0,745 [IC95 % 0,555 à 1,001]) semblent présenter un bénéfice plus modeste que les sujets atteints d'un stade III (RRI 0,595 [IC95 % 0,386 à 0,917]). Ces analyses, qui n'étaient pas disponibles au moment de l'évaluation de Santé Canada, doivent être considérées avec précaution puisqu'en plus d'être de nature exploratoire, elles peuvent être affectées par un manque de puissance.

Innocuité

Des effets indésirables de tous grades sont survenus chez 99 % des patients traités par l'association BV+AVD, comparativement à 98 % pour le comparateur. Les principaux, dont la fréquence est plus élevée pour l'association BV+AVD en comparaison du traitement ABVD, sont notamment la neutropénie (58 % contre 45 %), la diarrhée (27 % contre 18 %), les neuropathies périphériques (26 % contre 13 %), la perte de poids (22 % contre 6 %) et la neutropénie fébrile (19 % contre 8 %). Dans le groupe ABVD, cependant, les nausées (56 % contre 53 %), la toux (19 % contre 15 %), la dyspnée (19 % contre 12 %) et la toxicité pulmonaire (7 % contre 2 %) ont été plus importantes en comparaison de l'association BV+AVD.

Les toxicités de grade 3 ou plus ont été davantage rapportées dans le groupe BV+AVD (83 % contre 66 %). Les plus fréquents dans les deux groupes sont la neutropénie (54 % contre 39 %), la neutropénie fébrile (19 % contre 8 %) et la diminution des neutrophiles (13 % contre 10 %). Un faible nombre de cas de toxicité pulmonaire de grade 3 ou plus a été rapporté dans ECHELON-1 soit, moins de 1 % dans le groupe BV+AVD contre 3 % dans le groupe ABVD. La fréquence des neuropathies périphériques, documentées selon la terminologie *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), était de 67 % dans le groupe BV+AVD contre 43 % dans le groupe ABVD. Ces neuropathies ont entraîné l'arrêt du traitement par 44 patients du groupe BV+AVD (10 %) et par 11 patients du groupe ABVD (4 %). Environ 67 % des patients du groupe BV+AVD contre 75 % du groupe ABVD présentaient une résolution complète ou une amélioration de leurs neuropathies à la dernière visite de suivi, mais, selon les résultats actualisés à quatre ans, ces chiffres s'améliorent pour atteindre 83 et 84 %, respectivement. L'ajout de facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF) en prophylaxie primaire dans le groupe BV+AVD a diminué de façon importante les neutropénies fébriles, qui sont passées de 21 à 11 %. Ainsi, dans la monographie canadienne du BV, il est recommandé d'ajouter, dès le cycle 1, une prophylaxie primaire par le G-CSF pour les patients atteints de LH de stade IV qui reçoivent un traitement de BV+AVD.

Globalement, le profil d'innocuité du traitement BV+AVD est moins favorable que celui de son comparateur, hormis les toxicités pulmonaires. Il est aussi à noter que, pour un même traitement, les patients atteints d'une maladie de stade III avaient parfois des effets indésirables plus marqués que ceux de stade IV (Hutchings). Ainsi, l'indication reconnue par Santé Canada exclut les patients de stade III, car le rapport entre les bienfaits et les risques a été jugé défavorable pour ces patients par rapport au traitement ABVD lors de l'évaluation (Santé Canada 2020).

Qualité de vie

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). Cependant, puisque l'étude a été réalisée à devis ouvert,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'appréciation de ces données doit être faite avec précaution. Leur analyse est descriptive. Les résultats ne sont pas publiés. De façon générale, selon les questionnaires EORTC QLQC-30, FACIT-Dyspnea 10 et EQ-5D-3L, une légère détérioration transitoire et non cliniquement significative des scores a été notée de façon plus importante dans le groupe BV+AVD pendant la période de traitement. Cependant, lors du suivi à long terme, tous les scores sont revenus à des valeurs très proches des scores initiaux pour la majorité des échelles dans les deux groupes. Une différence cliniquement significative en faveur du traitement ABVD a été notée sur l'échelle FACT/GOG-NTX pendant les cycles 4, 5 et 6 de traitement, ce qui reflète la proportion plus élevée de patients atteints de neurotoxicité dans le groupe BV+AVD, comme décrit précédemment.

Retraitement par le BV

Le BV est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'un LHC après l'échec d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques et pour le traitement de consolidation après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, chez les personnes dont la maladie présente un risque élevé de récurrence ou de progression. Selon les critères actuels, l'utilisation ultérieure du BV en cas de récurrence ou progression n'est pas autorisée s'il a déjà été administré pour le traitement du LH.

Selon les données présentées, des taux de réponse intéressants ont été obtenus chez des patients retraités au BV (Fukuhara 2019, Bartlett 2014). Cependant, le niveau de preuve de ces études est jugé faible. La publication d'un regroupement d'associations en oncologie a également été appréciée en ce qui a trait à l'utilisation du BV en consolidation après une autogreffe chez des patients qui en ont reçu préalablement (Kanate 2019). Faute de données probantes, l'utilisation du BV pour le retraitement du LHC après une progression ou en consolidation après la greffe pour des patients qui en ont reçu préalablement (ex. : BV+AVD) n'est pas encouragée pour le moment.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu une lettre de l'organisme national de bienfaisance Lymphome Canada au cours de l'évaluation du BV. Les éléments mentionnés proviennent de sondages en ligne réalisés par celui-ci et remplis par les patients atteints de LH et leurs aidants.

Le LH a des conséquences importantes dans de nombreuses sphères de la vie des patients atteints. Sur le plan physique, ces derniers peuvent présenter de la fatigue, des adénopathies, des sueurs nocturnes et de la toux, pour n'en nommer que quelques-unes. De plus, l'anxiété, les problèmes de concentration, la perte du désir sexuel, l'insomnie figurent parmi les principaux impacts psychologiques de cette maladie. Leur entourage est également affecté par cette maladie. Tous les patients ayant participé aux sondages avaient reçu au moins un traitement. Quelques sujets interrogés ont reçu l'association BV+AVD comme traitement de première intention et tous ont réussi à compléter les six cycles de traitement prévus. La plupart des patients ont indiqué que ce régime avait maîtrisé la majorité des symptômes de la maladie, comme la tuméfaction des ganglions, la sueur nocturne et l'essoufflement. Les effets indésirables les plus souvent signalés par ces patients sont la neuropathie périphérique (100 %), la neutropénie (83 %), la fatigue (83 %) et les nausées/vomissements (67 %). De façon générale, ces effets ont eu un impact important sur leur qualité de vie. Cependant, la plupart d'entre eux ont aussi souligné qu'ils étaient prêts à tolérer d'importants effets indésirables en échange de la possibilité de bénéficier d'une plus longue rémission ou de guérir. Tous les répondants ont indiqué que, dans l'ensemble, leur expérience 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).
--

l'association BV+AVD avait été positive. Les patients veulent avoir accès à des traitements efficaces et ayant peu d'effets indésirables ou moins que les traitements actuels.

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 soulignent que le LHC est une maladie agressive, mais potentiellement curable. Depuis plusieurs décennies, aucun nouveau traitement de première intention n'a réussi à améliorer le taux de guérison de cette maladie et éviter l'utilisation de la bléomycine. Ainsi, l'arrivée d'une option de traitement efficace en première intention, sans bléomycine, représente une avancée importante dans le traitement de cette maladie. Ils tiennent également à souligner qu'il s'agit de la première étude, d'un bon niveau de preuve, à démontrer des gains de survie sans progression modifiée par rapport au traitement ABVD. Ainsi, ils jugent que le bénéfice clinique observé avec l'association BV+AVD est présent, bien que modeste, pour la population ciblée dans l'étude ECHELON-1. Selon eux, les patients de stade III, comme ceux de stade IV, pourraient aussi bénéficier de ce traitement puisque le stade de la maladie n'était pas un critère de stratification de l'étude et que les analyses de sous-groupe sont exploratoires. Les données de SSP présentées après un suivi médian de 48,4 mois, laissent les cliniciens un peu perplexes, car ils ne corroborent pas l'effet initialement observé selon les différents stades de la maladie. Finalement, ils estiment qu'on ne peut tirer de conclusion franche sur les sous-groupes de patients de ECHELON-1 à ce stade-ci.

Le régime BV+AVD est associé à un moins bon profil d'innocuité que le régime ABVD. Cependant, les neuropathies et les neutropénies engendrées par le BV sont des effets indésirables réversibles et plus faciles à gérer que la toxicité pulmonaire liée à la bléomycine, qui peut laisser des séquelles respiratoires permanentes ou, même, être fatale.

En pratique actuelle, avec le traitement ABVD, l'utilisation des facteurs de croissance tels que le G-CSF en prophylaxie primaire des neutropénies fébriles est généralement réservée aux patients âgés ou présentant des facteurs de risque. Dans l'étude ECHELON-1, chez les sujets du groupe BV+AVD, les taux de neutropénie fébrile ont atteint 21 % sans cette prophylaxie. Ainsi, les cliniciens sont enclins à suivre la recommandation dans la monographie de produit du BV, d'ajouter le G-CSF en prophylaxie primaire lors d'un traitement d'association BV+AVD. Ainsi, l'emploi de facteur stimulant les colonies de granulocytes va certainement croître advenant l'ajout d'une indication reconnue à la *Liste des médicaments – Établissements*.

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 doxorubicine /vinblastine /dacarbazine (BV+AVD), est démontrée pour le traitement de première intention du lymphome de Hodgkin classique de stade 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).

Motifs de la position unanime

- Les données évaluées proviennent d'une étude d'un bon niveau de preuve et d'une bonne qualité méthodologique incluant un nombre élevé de sujets.
- L'association BV+AVD permet d'améliorer de façon cliniquement significative la survie sans progression modifiée de l'ensemble des patients, comparativement au protocole doxorubicine/bléomycine/vinblastine/dacarbazine (ABVD). La différence est toutefois jugée d'ampleur modeste.
- Dans le sous-groupe de patients concernés par l'indication demandée, soit ceux atteints d'une maladie de stade IV, les résultats sur la survie sans progression modifiée sont similaires à ceux de la population totale.
- Aucun avantage de survie globale n'est démontré à ce jour, en raison de l'immaturité des données. Il est peu probable qu'un gain se dégage, même à plus long terme, en raison de la disponibilité de traitements subséquents, dont la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques, qui peuvent modifier considérablement le cours de la maladie.
- L'association BV+AVD est associée à une toxicité plus importante que celle du protocole ABVD, notamment en ce qui concerne les neutropénies fébriles et les neuropathies, des effets indésirables qui peuvent être pris en charge facilement. Cependant, ce traitement permet d'éviter d'exposer les patients à la bléomycine, qui peut causer de la toxicité pulmonaire, un effet indésirable imprévisible et potentiellement fatal.
- Le rapport entre les bienfaits et les risques, jugé défavorable par Santé Canada pour les patients atteints d'une maladie de stade III, a mené à leur exclusion de l'indication octroyée. En effet, ces derniers avaient parfois des effets indésirables plus marqués que les patients atteints d'une maladie de stade IV.
- L'association BV+AVD ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.
- L'association BV+AVD représente une option supplémentaire de traitement qui permet de combler un besoin de santé en première intention du lymphome de Hodgkin classique de stade IV.

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 \$. Son coût de traitement, à la posologie de 1,2 mg/kg aux jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours, est de 16 068 \$. Ce médicament peut être administré pendant un maximum de six cycles, en association avec l'AVD, ce qui porte le coût de traitement à 100 323 \$. Il est supérieur à celui du protocole ABVD (4 587 \$), lequel est administré sur la même durée. Durant tout le traitement, ces thérapies sont données en association avec l'AVD. Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 76 kg et d'une surface corporelle de 1,85 m². Les pertes en médicaments sont considérées selon la durée de stabilité de ceux-ci. Notons que la monographie du BV recommande de l'administrer en concomitance avec une prophylaxie des neutropénies (G-CSF).

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 protocole BV+AVD, comparativement au protocole ABVD, pour le traitement de première intention d'un LHc de stade IV. Cette analyse :

- repose sur un modèle de transition par état de santé (semi-Markov), représenté par les principaux états et sous-états de santé suivants :

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

- traitement de première intention;
 - progression suivant le traitement de première intention :
 - rechute (progression après au moins neuf mois), admissible à la greffe (sans BV en consolidation);
 - maladie réfractaire (progression dans les neuf mois), admissible à la greffe (avec ou sans BV en consolidation);
 - rechute ou maladie réfractaire, non admissible à la greffe (chimiothérapie seule);
 - progression suivant la greffe (traitement de sauvetage, avec ou sans BV, puis immunothérapie, puis allogreffe);
 - décès.
- porte sur un horizon temporel de 65 ans, représentant un horizon à vie pour la totalité des patients;
 - s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité (neutropénies, neuropathies, anémies et toxicités pulmonaires) du sous-groupe de patients atteints d'un stade IV de l'étude ECHELON-1 (Connors). Le paramètre principal de l'étude, la SSPm, est extrapolé à l'aide d'une équation paramétrique et est décomposé pour différencier les décès des progressions. Ces dernières sont distinguées selon qu'il s'agit d'une maladie réfractaire ou d'une rechute. Pour les patients ayant progressé après la première intention et recevant une greffe autologue, les courbes de SSP sont estimées à partir des données de survie sans échec d'une étude rétrospective (Gerrie 2014). L'effet du BV comme traitement de consolidation est estimé à partir de l'étude AETHERA (Moskowitz 2015). Pour les patients non guéris après la greffe autologue, le pronostic à long terme est estimé à partir d'une comparaison indirecte (Bonthapally 2015) et est distingué selon l'administration ou non du BV comme traitement de sauvetage. Enfin, pour les patients qui ne seraient pas admissibles à la greffe après un échec au traitement de première intention, le pronostic à long terme est estimé à partir des données d'une étude rétrospective (Brockelmann 2017);
 - retient des valeurs d'utilité estimées dans l'étude ECHELON-1 à l'aide du questionnaire EQ-5D à trois niveaux (EQ-5D-3L) pour les patients traités en première intention et qui n'ont pas progressé; une valeur distincte est appliquée selon que le patient est en traitement ou non. Cela prend donc en considération que la qualité de vie des patients serait temporairement affectée à la baisse en raison d'effets indésirables se manifestant uniquement durant l'administration des traitements. Pour les autres états de santé du modèle, une valeur d'utilité unique est retenue sur la base d'écrits scientifiques;
 - est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments de la première intention et des traitements subséquents (greffe, traitement de consolidation, thérapie de sauvetage ou à visée palliative), du G-CSF et de la prise en charge des effets indésirables et du suivi médical. De plus, les pertes de productivité des patients et proches aidants sont intégrées.

Selon l'approche déterministe du fabricant, le RCUI du protocole BV+AVD s'établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), comparativement à la polychimiothérapie ABVD. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à ■ \$/QALY gagné. La probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de ■ %.

Selon l'INESSS, le modèle conceptualise bien l'évolution de la maladie. Il intègre une approche par séquence de traitements, ce qui signifie que chaque intention de traitement correspond à un état de santé

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

distinct, modélisé indépendamment des autres. Une telle approche s'avère nécessaire dans un contexte où les données de survie globale de l'étude l'ECHELON-1 sont immatures et donc, ne tiennent pas entièrement compte de l'effet des traitements subséquents sur la survie. Cependant, elle a ses limites. Cela s'explique notamment par la rareté des données concernant les nombreuses intentions de traitement possibles du LHC et par le fait que les caractéristiques des patients varient au sein des études retenues, ce qui limite la validité de leur usage combiné. Également, compte tenu du manque d'information sur le pronostic à long terme des patients traités par chaque agent, les résultats doivent être interprétés avec précaution. Malgré ces limites, en tenant compte des données disponibles, l'INESSS juge la qualité méthodologique de cette analyse acceptable. Toutefois, il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCU et a apporté notamment les modifications suivantes :

- SSPm : Le fabricant utilise les données du sous-groupe de stade IV évaluées par les investigateurs. L'INESSS retient plutôt les résultats selon le comité indépendant pour son scénario de base. La distribution sélectionnée, s'arrimant le mieux avec les données de l'étude clinique, surestime tout de même marginalement les résultats de l'étude. En analyse de sensibilité, une distribution paramétrique différente est appliquée aux données du sous-groupe de stade IV afin d'approximer les résultats de la population étudiée en intention de traitement (ITT). Une seconde analyse est réalisée, s'appuyant plutôt sur les données du sous-groupe traité en Amérique du Nord.
- Taux de greffe après la progression : Le fabricant suppose que 64 % des patients ayant progressé seront greffés. Cette estimation correspond à la moyenne des taux rapportés au sein de deux études rétrospectives (Yasenchak 2014 [40 %], Shah 2014 [88 %]). L'étude de Shah, portant notamment sur une plus longue période, est jugée plus robuste par l'INESSS. Ses résultats sont donc retenus pour son scénario de base; cependant, le taux modélisé est présumé similaire pour chaque comparateur, ce qui constitue une limite. Les données de l'autre étude sont quant à elles utilisées en analyse de sensibilité.
- Accès au BV comme traitement subséquent : Le fabricant suppose que, parmi l'ensemble des patients greffés, le recours au BV comme traitement de consolidation serait de l'ordre de 68 %. Or, les critères de remboursement du BV prévoient qu'un patient ne peut le recevoir à nouveau; l'INESSS a donc retiré son usage pour les patients ayant reçu le protocole BV+AVD au préalable. Pour les patients ayant reçu l'ABVD, son usage a été rehaussé à 85 %, en conformité avec les parts de marché estimées à deux ans lors d'une précédente évaluation ([INESSS 2018](#)). Concernant l'usage du BV comme traitement de sauvetage après la greffe, il a été présumé nul pour les patients l'ayant reçu préalablement, soit en première intention ou en consolidation.
- Effet du BV en consolidation : Le fabricant applique une réduction du risque de progression de 43 % pour les patients recevant le BV en consolidation, estimé à partir des résultats de l'étude AETHERA. Afin de pouvoir mieux arrimer les résultats du modèle avec l'absence de démonstration d'un bénéfice de survie globale, l'INESSS a augmenté l'effet du BV utilisé en consolidation. Cette réduction additive du risque de progression, combinée à son admissibilité réservée uniquement aux patients ayant préalablement reçu l'ABVD, augmente de façon notable l'estimation de la survie globale pour les patients traités par l'ABVD, ce qui vient réduire l'avantage qui était accordé au BV+AVD par le fabricant.
- Coût des traitements : Plusieurs modifications ont été apportées aux coûts. Parmi celles-ci, notons l'utilisation d'une source différente pour dériver le prix du protocole ABVD, l'utilisation du prix du biosimilaire du filgrastim pour estimer le coût du G-CSF et, selon l'avis d'experts, la diminution de la durée d'usage du G-CSF utilisé avec la bléomycine. En ce qui concerne les chimiothérapies subséquentes à la première intention, celles-ci sont divisées selon qu'elles sont utilisées comme

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

protocole de conditionnement à la greffe ou comme traitement de sauvetage pour les patients non admissibles à la greffe. Le fabricant estime que leur coût est similaire, lequel serait de plus de 8 000 \$ par mois, en s'appuyant sur l'étude de Cheung 2016. Or, selon l'INESSS, les coûts estimés dans cette étude se rapportent plutôt à une période d'observation médiane de 53 mois et c'est pourquoi il a ajusté les résultats pour estimer le coût mensuel moyen. De plus, pour les patients recevant un protocole de conditionnement à la greffe, un coût d'hospitalisation a été ajouté. Après avoir apporté les modifications conséquentes, le coût mensuel serait plutôt de l'ordre de 330 \$ pour le conditionnement à la greffe et de 180 \$ pour les patients non admissibles à la greffe.

Des limites importantes à l'analyse ont de plus été relevées. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Estimation de la survie globale : La structure du modèle ne permet pas de moduler directement l'estimation de la survie globale pour chacune des options comparées. L'estimation de ce paramètre découle de l'addition de plusieurs arguments et hypothèses émis à chacune des intentions de traitements. Comme relevé précédemment, l'INESSS ne reconnaît pas que le BV offrirait un bénéfice de survie. Cependant, un tel gain est systématiquement généré par la modélisation, ce qui fait que les estimations du RCUI sont sous-estimées.
- Autres limites : D'autres éléments structuraux font que certaines hypothèses ne peuvent être vérifiées. Parmi celles-ci, notons que la chimiothérapie de sauvetage à la première intention suivie d'une chimiothérapie de conditionnement à la greffe n'est pas représentée comme un état de santé distinct. La prise en considération du taux de réponse à ces dernières aurait potentiellement permis d'utiliser des taux de greffes différents après la progression. Par ailleurs, selon les critères de remboursement, certains patients dont la maladie récidive pourraient recevoir le BV en consolidation, ce qui pourrait avoir une incidence sur leur pronostic et sur les coûts des traitements subséquents.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le brentuximab védotine à la bléomycine, tous deux en association avec la doxorubicine, la vinblastine et la dacarbazine (AVD), pour le traitement de première intention du lymphome de Hodgkin classique de stade IV

Perspective sociétale	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. SSPm				
1a. Comité indépendant (Log-logistic)	1,23	0,94	45 454	48 203
1b. Comité indépendant (Lognormal)	0,90	0,65	59 218	90 470
1c. Am. du N., comité indépendant (Lognormal)	1,87	1,48	31 409	21 218
2. Taux de greffe après la progression				
2a. Selon l'étude de Yasenchak (2014)	1,18	0,89	42 121	47 201
2b. Selon l'étude de Shah (2014)	1,45	1,12	51 268	45 641
3. Accès au BV comme traitement subséquent	1,05	0,77	57 273	73 933
4. Effet du BV en consolidation	1,29	0,99	48 573	49 022
5. Coût des traitements	1,35	1,03	88 948	86 674
6. Horizon temporel (20 ans)	0,76	0,56	48 293	85 865
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2b+3+4+5	< 0,36	< 0,18	103 641	> 570 442 ^{b,c}
SCÉNARIO OPTIMISTE				
1c+2a+3+5+6	< 1,40	< 1,10	93 987	> 85 221 ^d
SCÉNARIO PESSIMISTE				
1b+2b+3+4+5	< 0,14	~0,00	106 851	Option plus coûteuse, aux bénéfices similaires ^c
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit ≤ 50 000 \$/QALY gagné et de < 6 % 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; Am. du N. : Amérique du Nord; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; SSPm : Survie sans progression modifiée.

- 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 sociétale, est de > 571 122 \$/QALY gagné.
- c Notons qu'un bénéfice de survie est généré dans ce scénario alors que l'hypothèse de base souhaitée, à la lumière des résultats de l'ECHELON-1, était de conclure à une survie moyenne similaire entre les traitements.
- d Ce scénario tient compte d'une probabilité de guérison des patients traités uniquement par chimiothérapie à la suite d'un échec au traitement de première intention, lorsque ceux-ci ne sont pas admissibles à la greffe. Également, il émet l'hypothèse selon laquelle l'incidence augmentée de la toxicité pulmonaire ne s'accompagnerait pas d'une augmentation du taux de mortalité.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen selon une approche probabiliste serait d'au moins 570 442 \$/QALY gagné. Il est peu probable (< 6 %) qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné. Ce ratio serait plus élevé en supposant un gain en SSPm plus faible, davantage conforme à celui observé au sein de la population évaluée en ITT dans l'étude ECHELON-1. Alternativement, en supposant un gain de la SSPm conforme au sous-groupe nord-américain et en acceptant l'hypothèse d'un bénéfice

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 survie globale en faveur de BV+AVD, il pourrait s'établir au minimum à 85 221 \$/QALY gagné; toutefois, la plausibilité de cet éventuel gain est jugée faible.

Précisons que l'INESSS n'a pas pu évaluer l'efficacité du BV+AVD par rapport à celle du protocole ABVD, lorsque celui-ci est adapté selon la TEP intermédiaire après deux cycles. En effet, le retrait de la bléomycine en cas de TEP négative après deux cycles réduit l'incidence de la toxicité pulmonaire. L'avantage du BV+AVD à cet égard en serait vraisemblablement réduit ou annulé. Toutefois, puisque le régime adapté selon la TEP n'a pas été démontré non inférieur au régime usuel sur la SSP, l'avantage du BV concernant la SSPm pourrait être augmenté par rapport à celui du régime adapté.

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 pour le traitement de première intention du LHc de stade IV. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Incidence annuelle de cas LHc	2,7 pour 100 000	2,7 pour 100 000
Incidence annuelle de cas pédiatriques (pour exclusion)	6,5 par 1 000 000	6,5 par 1 000 000
Nombre de cas incidents de LHc par année (sur 3 ans)	214, 216 et 217	214, 216 et 217
Proportion de patients atteints d'un LHc de stade IV	■ %	22,7 %
Proportion de patients qui pourraient tolérer un traitement de première intention	■ %	90 %
Nombre de nouveaux patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	44, 44 et 44
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché des comparateurs	ABVD ■ %	100 %
Parts de marché du médicament (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	40, 55 et 65 %
Provenance de ses parts de marché	ABVD	ABVD
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Patients ayant progressé (après exclusion des décès)	BV+AVD	s. o.
	ABVD	s. o.
Proportion de patients greffés à la progression	s. o.	88 %
Proportion des patients recevant BV en consolidation	s. o.	85 %
Coût moyen de traitement par patient ^{a,b}	BV+AVD	■ \$
	ABVD	■ \$

A : Doxorubicine; B : Bléomycine; BV : Brentuximab védotine; D : Dacarbazine; G-CSF : Facteur stimulant les colonies de granulocytes; LHc : Lymphome de Hodgkin classique; s. o. : Sans objet; V : Vinblastine.

a L'estimation des coûts par le fabricant s'appuie sur une durée médiane de ■ cycles, un poids moyen de 73,5 kg et une taille de 171,4 cm, tandis que l'INESSS s'appuie sur ses conventions en vigueur. Les coûts tiennent également compte de l'usage attendu du G-CSF, du coût des services professionnels du pharmacien ainsi que de la marge du grossiste.

b Le fabricant (■ %) et l'INESSS (57 %) retiennent des hypothèses différentes quant au taux d'usage attendu du G-CSF en concomitance avec l'ABVD.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements de santé après l'ajout d'une indication reconnue au BV pour le traitement de première intention du LHc de stade IV.

Selon l'INESSS, les hypothèses relatives à l'estimation du nombre de patients à traiter sont bien détaillées. De plus, la méthode d'estimation des coûts de traitement est également bien décrite et implémentée dans le modèle. Dans l'ensemble, la qualité méthodologique du modèle d'analyse d'impact budgétaire du fabricant est jugée adéquate. L'INESSS a tout de même apporté un ensemble de modifications à l'analyse et ce sont celles qui ont le plus d'effet sur les résultats qui sont présentées ci-dessous :

- Parts de marché : Le fabricant estime qu'au terme des trois premières années, le BV serait administré en première intention à ■ % des patients atteints de LHc. Après consultation d'experts, l'INESSS a plutôt émis comme hypothèse que le BV ferait l'objet d'une utilisation plus importante en raison des préoccupations présentes en clinique à l'égard de la toxicité pulmonaire associée à la bléomycine et d'un plus grand taux de guérison avec BV à la première intention de traitement. Les parts de marché estimées, trois ans après l'ajout de cette indication, seraient plutôt de l'ordre 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).

65 %. Cette modification augmente considérablement le nombre de personnes à traiter ainsi que les coûts additionnels imputés au budget des établissements.

- Déplacement des traitements subséquents : L'analyse du fabricant ne prend pas en considération que le BV ne pourrait plus constituer un traitement subséquent s'il est utilisé en première intention, compte tenu des critères de remboursement en vigueur. L'INESSS prévoit qu'il ne pourrait être utilisé en consolidation d'une greffe, en s'appuyant sur les hypothèses conformes à celles de l'analyse pharmacoéconomique. Ce retrait a pour effet de diminuer l'impact budgétaire net.
- Coût des traitements : Conformément à l'analyse pharmacoéconomique, l'INESSS tient compte des prix des contrats négociés avec le groupement d'achat des établissements de santé de la région de Montréal. Le prix du biosimilaire du filgrastim a également été retenu pour estimer le coût du G-CSF. Globalement, ces changements ont pour effet de hausser les coûts.
 - Recours au G-CSF : Le fabricant estime que ■ % des patients traités par la bléomycine recevront du G-CSF, à raison de ■ jours par cycle, ce qui correspond à l'usage en prophylaxie dans l'étude ECHELON-1. L'INESSS, pour sa part, retient plutôt un taux de 57 %, ce dernier correspondant au taux d'usage du G-CSF en prophylaxie ou en traitement des neutropénies. Également, il considère que le G-CSF administré en concomitance avec la bléomycine serait utilisé pendant un nombre inférieur de jours, en se fondant sur l'avis d'experts. Dans l'ensemble, ces modifications ont un effet à la baisse sur l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Adcetris^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de première intention du lymphome de Hodgkin classique de stade IV (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	1 217 316 \$	1 685 604 \$	2 006 016 \$	4 908 936 \$
Nombre de personnes ^a	17	24	29	70
IMPACT NET				
Établissements	1 222 425 \$	1 692 679 \$	2 014 436 \$	4 929 540 \$
RAMQ ^b	278 672 \$	385 873 \$	459 223 \$	1 123 768 \$
Total	1 501 097 \$	2 078 552 \$	2 473 659 \$	6 053 308 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts totaux les plus faibles ^c			4 083 941 \$
	Sur 3 ans, coûts totaux les plus élevés ^d			8 022 676 \$

a Les estimations représentent le nombre annuel de nouveaux cas de lymphome de Hodgkin classique traités.

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 diminution des parts de marché de 25 % (30, 38 et 49 %).

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une hausse des parts de marché de 25 % (50, 63 et 81 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 6,1 M\$ pourraient s'ajouter au budget du système de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au BV. Ces coûts tiennent compte de la non-admissibilité au retraitement avec le BV lors d'une greffe qui pourrait avoir lieu à la suite d'une rechute. De ce montant, 4,9 M\$ seraient imputés aux établissements de santé. Le montant résiduel de 1,1 M\$ serait imputé au budget de la RAMQ en raison de l'augmentation de l'utilisation du G-CSF. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 70 patients commenceraient un traitement au cours de ces 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).

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 brentuximab vedotine (BV), en association avec doxorubicine/vinblastine/dacarbazine (AVD), sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du lymphome de Hodgkin classique de stade IV.

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

Motifs de la position unanime

- Comparativement à l'association doxorubicine/bléomycine/vinblastine/dacarbazine (ABVD), l'association BV+AVD permet d'améliorer de façon cliniquement significative la survie sans progression modifiée des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin classique de stade IV.
- L'association BV+AVD n'est pas dépourvue d'effets indésirables, mais le remplacement de la bléomycine par le BV permet l'élimination de la toxicité pulmonaire liée à la bléomycine, ce qui constitue un avantage majeur.
- L'association représente une option thérapeutique supplémentaire en première intention d'un lymphome de Hodgkin classique de stade IV.
- Selon l'analyse jugée la plus plausible, le ratio coût-utilité incrémental serait d'au moins 570 442 \$/QALY gagné, ce qui en fait une option non efficiente. Ce ratio serait vraisemblablement sous-estimé étant donné qu'il repose sur un léger gain de survie, lequel n'a pas été reconnu par l'INESSS.
- L'ajout de cette indication reconnue au BV engendrerait des coûts supplémentaires de 4,9 M\$ pour les établissements de santé et de 1,1 M\$ pour la RAMQ au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du BV, en association avec AVD, pour le traitement du lymphome de Hodgkin classique de stade IV constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage était encadré par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix soumis par le fabricant pour le BV et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles à son égard. Chaque réduction de 1 % du prix du BV diminue le RCUI selon le scénario de base de 5 188 \$/QALY gagné. L'impact budgétaire net sur trois ans diminue quant à lui de 68 011 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bartlett NL, Chen R, Fanale, et coll.** Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol* 2014;7(24).
- **Bartlett NL, Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, et coll.** Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma (cHL): 4-year update of the ECHELON-1 study. Présentation au congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH), 2019; 7 au 10 décembre; Orlando, Floride, USA.

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

- **Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, et coll.** Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(7):1377-1389.
- **Bröckelmann, PJ, Zagadailov, EA, Corman, SL, et coll.** Brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma who are ineligible for autologous stem cell transplant: A Germany and United Kingdom retrospective study. *Eur J Haematol.* 2017;99:553–8.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ* 2020;192(9):E199-205.
- **Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et coll.** Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , high-risk Hodgkin lymphoma: first results of the phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(17):2028-36.
- **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et coll.** Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68.
- **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et coll.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:343-6.
- **Cheung MC, Prica A, Graczyk J et coll.** Granulocyte colony-stimulating factor in secondary prophylaxis for advanced-stage Hodgkin lymphoma treated with ABVD chemotherapy: a cost-effectiveness analysis. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(8):1865-1875. **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer - Rapport spécial de 2018 sur l'incidence du cancer selon le stade. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2018. 54p. [En ligne. Page consultée le 20 juillet 2020] [cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2018-FR](https://www.cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2018-FR)
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques de survie sur le lymphome hodgkinien. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2020. [En ligne. Page consultée le 5 septembre 2020] <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/hodgkin-lymphoma/hodgkin-lymphoma/?region=qc>
- **Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et coll.** Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378(4):331-44.
- **Fukuhara N, Yamamoto G, Tsujimura H, et coll.** Retreatment with brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma: a multicenter retrospective study. *Leukemia & lymphoma* 2019;61(1):176-80.
- **Gerrie AS, Power MM, Shepherd JD.** Chemoresistance can be overcome with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2218-23.
- **Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et coll.** Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 2013;31(6):684-91.
- **Hutchings M, Radford J, Gallamini A, et coll.** Brentuximab vedotin plus chemotherapy in high-risk, advanced-stage classical Hodgkin lymphoma patients: results of pre-specified sub-group analyses from the ECHELON-1 study. Présentation au congrès annuel de l'European Hematology Association (EHA), 2018; 14 au 17 juin; Stockholm, Suède.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Adcetris^{MC} – Lymphome de Hodgkin. Québec, Qc : INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2018/Adcetris_2018_02.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ).** Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi lymphome de Hodgkin. Rédigé par Gino Boily, Jim Boulanger et Vanessa Dufour. Québec, Qc : INESSS et GEOQ; 2016, 311 p.
- **Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et coll.** Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374:2419-29.

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

- **Kanate AS, Kumar A, Dreger P, et coll.** Maintenance therapies for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas after autologous transplantation: A consensus project of ASBMT, CIBMTR and LWP-EBMT. *JAMA Oncol* 2019;5(5): 715-22.
- **Küppers R, Engert A, Hansmann ML.** Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest* 2012;122(10):3439-47.
- **Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et coll.** Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1853-62.
- **Santé Canada.** Sommaire de décision réglementaire Adcetris. Émis en mai 2019. [En ligne. Page consultée le 3 septembre 2020] <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-detail.php?lang=fr&linkID=RDS00544>.
- **SeattleGen.** Monographie de produit de Adcetris^{MC}. Milton, Ontario; 22 novembre 2019.
- **Shah GL, Yahalom J, Matasar MJ, et coll.** Risk factors predicting outcomes for primary refractory Hodgkin lymphoma patients treated with salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2016;175(3):440-447.
- **Yasenchak CA, Tseng WY, Yap M, et coll.** Economic impact of disease progression following front-line therapy in classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(11):3143-3149.

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).

IBRANCE^{MC}

Cancer du sein localement avancé ou métastatique

Avis transmis au ministre en octobre 2020

Marque de commerce : Ibrance

Dénomination commune : Palbociclib

Fabricant : Pfizer

Forme : Comprimé

Teneurs : 75 mg, 100 mg et 125 mg

Inscription – avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Ibrance^{MC} sous forme de comprimé sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indications reconnues pour le paiement

Les indications de paiement proposées sont les mêmes que celles actuellement en vigueur pour le palbociclib en capsule, soit :

- ◆ en association avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, pour le traitement de première intention du cancer du sein au stade localement avancé non résécable ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas le récepteur HER2, chez les femmes ménopausées dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Il est à noter que le palbociclib n'est pas autorisé en cas de résistance à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien administré dans le contexte néoadjuvant ou adjuvant du cancer du sein. La résistance est définie par une progression survenant pendant la prise ou au cours des 12 mois suivant la fin de la prise d'un inhibiteur de l'aromatase.

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

- ◆ en association avec le fulvestrant, pour le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas le récepteur HER2, chez les femmes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1 :
 - dont la maladie a progressé durant un traitement endocrinien adjuvant ou dans les 12 mois suivants son arrêt;
ou
 - dont la maladie métastatique a progressé durant un traitement endocrinien.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Il est à noter que le palbociclib n'est pas autorisé à la suite de l'échec à un inhibiteur CDK 4/6, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du sein.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le palbociclib est un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6, qui empêche la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (pRb) et provoque ainsi l'arrêt du cycle cellulaire. Il est indiqué « pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique avec présence de récepteurs hormonaux et absence du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (RH+/HER2-) en association avec :

- un inhibiteur de l'aromatase, à titre de traitement endocrinien initial chez les femmes ménopausées ou chez les hommes;
- le fulvestrant, chez les patients dont la maladie a évolué après un traitement endocrinien antérieur ».

Le palbociclib sous forme de capsule est inscrit sur les listes des médicaments, à la section des médicaments d'exception, aux teneurs de 75, 100 et 125 mg. Il s'agit de la première évaluation du comprimé de palbociclib par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du palbociclib a été reconnue par l'INESSS, en association avec un inhibiteur de l'aromatase ([INESSS 2017](#)) et en association avec le fulvestrant ([INESSS 2019](#)), à certaines conditions. Les études PALOMA-2 (Finn 2016) et PALOMA-3 (Turner 2015), sur lesquelles la valeur thérapeutique s'appuie, ont été réalisées avec le palbociclib en capsule.

L'appréciation de la valeur thérapeutique des comprimés de palbociclib repose sur une étude de bioéquivalence non publiée, effectuée avec la teneur de 125 mg. Puisque les formulations de 75, 100 et 125 mg de palbociclib sont proportionnelles entre elles, selon la politique « Bioéquivalence des formulations proportionnelles – Formes pharmaceutiques orales solides » de Santé Canada, une étude

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

comparative de biodisponibilité n'est requise que pour une seule concentration, de préférence la plus forte commercialisée. Des données non publiées de l'effet de la prise concomitante avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ont également été considérées.

Bioéquivalence entre les comprimés et les capsules

L'étude A5481081 a pour but de démontrer la bioéquivalence entre les comprimés et les capsules de palbociclib, à la teneur de 125 mg. Il s'agit d'un essai de phase I, à répartition aléatoire et à devis ouvert, de type chassé-croisé à quatre séquences et à quatre périodes, réalisé sur 44 adultes sains. Les sujets ont été répartis pour recevoir une dose unique de chacun des traitements, selon trois régimes alimentaires (à jeun, avec repas modéré en matières grasses/teneur calorique standard ou avec repas riche en matière grasses/teneur calorique élevée).

Les résultats montrent que la prise d'une dose unique de 125 mg de comprimés de palbociclib est bioéquivalente à celle de la formulation en capsule, et ce, peu importe le régime alimentaire. En effet, l'intervalle de confiance à 90 % (IC90 %) des ratios de la surface sous la courbe et la valeur de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) sont compris entre 80 et 125 %. De plus, il est à noter que le profil pharmacocinétique du comprimé de palbociclib est stable et varie peu en fonction du régime alimentaire. Ainsi, le comprimé peut être pris avec ou sans la prise d'aliments, contrairement à la forme capsule présentement disponible, qui doit être prise simultanément avec des aliments. Par ailleurs, le profil d'innocuité est semblable entre les deux formes.

Prise concomitante avec un inhibiteur de la pompe à protons

Selon la monographie du palbociclib, une interaction médicamenteuse est observée entre le palbociclib en capsule pris à jeun et les IPP (Pfizer 2020), interaction réduite par la consommation d'aliments. Les résultats de deux études pilotes ont été considérés afin d'évaluer la présence ou l'absence de cette interaction médicamenteuse entre le comprimé de palbociclib et un IPP. Une comparaison de la prise de 125 mg de palbociclib en comprimé a été effectuée à jeun, seule ou précédée de la prise quotidienne d'un IPP (rabéprazole) pendant quelques jours. Les valeurs obtenues dans les deux groupes étudiés sont similaires et respectent les normes de bioéquivalence établies. L'administration conjointe de multiples doses de rabéprazole avec le comprimé de 125 mg de palbociclib n'a pas eu d'effet significatif sur les données pharmacocinétiques du médicament.

Besoin de santé

Le comprimé de palbociclib ne comble pas un besoin de santé chez les personnes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique. Toutefois, il constitue une option facilitante puisqu'il peut être administré avec ou sans aliments, ce qui n'était pas le cas avec la forme capsule. De plus, que la patiente prenne le comprimé de palbociclib à jeun ou avec des aliments, elle peut le prendre en concomitance avec un IPP.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 75, 100 et 125 mg de palbociclib est de 253,91 \$. Son coût pour 28 jours de traitement, à raison d'une dose quotidienne de 125 mg pendant 21 jours, puis d'un repos thérapeutique de 7 jours, est de 5 332 \$. Il est identique à celui des capsules de palbociclib. À titre informatif, le palbociclib étant utilisé en association avec un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien ou

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

avec le fulvestrant, selon l'indication, les coûts de ces derniers sont non différentiels entre les deux options de traitements.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer le coût de traitement du palbociclib sous forme de comprimé à celui du palbociclib sous forme de capsule, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique. Cette analyse repose sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces deux options. Il ressort de cette analyse que le coût de traitement par période de 28 jours avec le palbociclib sous forme de comprimé est identique à celui du palbociclib sous forme de capsule (■ \$), avec la prise en compte des coûts des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste. L'INESSS adhère à ces hypothèses ainsi qu'à cette conclusion.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du palbociclib sous forme de comprimé pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique. Elle repose principalement sur des statistiques de facturation. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre anticipé d'ordonnances de 28 jours de palbociclib sous forme de capsule (sur 3 ans)	■, ■ et ■	8 702, 9 023 et 9 213 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du palbociclib sous forme de comprimé (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	100, 100 et 100 %
Provenance des parts de marché	Palbociclib sous forme de capsule	Palbociclib sous forme de capsule
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût de traitement par ordonnance de 28 jours de Palbociclib sous forme de comprimé Palbociclib sous forme de capsule	■ \$ ■ \$	5 380 \$ ^b 5 380 \$ ^b

a Nombre estimé à partir des données de facturation de la RAMQ du 1^{er} mars 2018 au 31 mai 2020 et des estimations issues de l'extrait d'avis du palbociclib ([INESSS 2019](#)).

b Ce coût inclut celui des services professionnels du pharmacien ainsi que celui de la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, l'impact sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription du palbociclib sous forme de comprimé serait de 0 \$ pour le remboursement de ■ ordonnances.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a apporté quelques modifications, dont la principale concerne l'estimation du nombre attendu d'ordonnances de 28 jours de palbociclib sous forme de capsule. En effet, le fabricant a réalisé ses

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

estimations à partir des données historiques extraites de la base d'IQVIA PharmaStat sur la période de février 2018 à mars 2020. Dans un premier temps, il explore les tendances de croissance des ordonnances de palbociclib en association avec un inhibiteur de l'aromatase. Il effectue ensuite ses projections en considérant essentiellement les données des six derniers mois afin de déterminer le nombre d'ordonnances des années subséquentes. Dans un deuxième temps, il fait une estimation du nombre d'ordonnances de palbociclib en association avec le fulvestrant. N'ayant pas les données historiques de cette association, puisqu'elle n'a été inscrite sur les listes qu'en mai 2020, le fabricant a retenu les estimations qui ont été faites lors de la soumission de cette association thérapeutique; notons que ce sont des estimations de l'INESSS qui ont été prises en compte. Finalement, il fait la somme annuelle des nombres des deux types d'ordonnances afin d'établir le nombre total des ordonnances.

L'INESSS, pour sa part, s'est basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ de toutes les ordonnances de palbociclib sous forme de capsule de mars 2018 à mai 2020 pour établir des tendances d'utilisation, tout en considérant également les projections qui ont été faites lors de l'évaluation du palbociclib en association avec le fulvestrant ([INESSS 2019](#)). Cette modification a pour effet de diminuer le nombre d'ordonnances sans toutefois avoir d'effet sur l'impact budgétaire net.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Ibrance^{MC} sous forme de comprimé sur la *Liste des médicaments pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	46 399 064 \$	48 110 636 \$	49 123 716 \$	143 633 416 \$
Nombre d'ordonnances	8 702	9 023	9 213	26 938
IMPACT NET^b				
RAMQ	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$

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.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, en considérant notamment le fait que le palbociclib sous forme de comprimé vient remplacer seulement le palbociclib sous forme de capsule, l'inscription du palbociclib sous forme de comprimé n'engendrera aucun coût additionnel sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire Ibrance^{MC} sous forme de comprimé sur les listes des médicaments, selon certaines conditions. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique du palbociclib a déjà été reconnue.
- Le comprimé de palbociclib s'avère bioéquivalent à la capsule.
- Les teneurs des comprimés sont identiques à celles des capsules inscrites sur les listes.
- Le comprimé de palbociclib peut être administré avec ou sans aliments.
- Le coût du traitement par le palbociclib sous forme de comprimé est identique à celui du traitement par le palbociclib sous forme de capsule, et ce, pour une efficacité et une innocuité similaires; il est donc jugé efficient. Il convient cependant de rappeler que les capsules n'avaient pas été jugées efficientes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'hypothèse selon laquelle le palbociclib sous forme de comprimé viendrait remplacer seulement le palbociclib sous forme de capsule, l'inscription de palbociclib sous forme de comprimé n'engendrerait aucun coût additionnel sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle pour le palbociclib sous forme de capsule. Afin que le comprimé demeure efficient et son impact budgétaire net nul, l'atténuation du fardeau économique devrait être de même ampleur que celle de la capsule.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Finn RS, Martin M, Rugo HS, et coll.** Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ibrance^{MC} – Cancer du sein métastatique. Québec, Qc INESSS; 2017 : Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2017/Ibrance_2017_03.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ibrance^{MC} – Cancer du sein localement avancé ou métastatique. Québec, Qc INESSS; 2019 : Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Ibrance_2019_04.pdf
- **Pfizer Canada SRI.** Monographie de produit Ibrance^{MC}. Kirkland, Québec; 24 janvier 2020. Disponible à : https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202001/Ibrance_PM_234582_24_Jan_2020_FR.pdf
- **Santé Canada.** Bioéquivalence des formulations proportionnelles – formes pharmaceutiques orales solides. Émis le 7 mars 1996 [En ligne. Page consultée le 11 août 2020] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/politiques/bioequivalence-formulations-proportionnelles-formes-pharmaceutiques-orales-solides.html>
- **Santé Canada.** – LIGNE DIRECTRICE – Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. Entrée en vigueur le 1^{er} septembre 2018 [En ligne. Page consultée le 11 août 2020] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes-pharmaceutiques-medicaments-effets-systemiques.html>
- **Turner NC, Ro J, André F, et coll.** Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(3):209-19.

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).

NEXPLANON^{MC}

Contraception

Avis transmis au ministre en octobre 2020

Marque de commerce : Nexplanon

Dénomination commune : Étonogestrel

Fabricant : Merck

Forme : Implant

Teneur : 68 mg

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 au ministre d'inscrire Nexplanon^{MC} sur les listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nexplanon^{MC} est un implant sous-cutané radio-opaque qui est inséré dans le bras non dominant et qui libère de façon continue de l'étonogestrel, un progestatif qui inhibe l'ovulation et modifie la glaire cervicale. Il s'agit d'une méthode contraceptive réversible de longue durée, indiquée pour « la prévention de la grossesse pour une période allant jusqu'à 3 ans ». La demi-vie d'élimination de l'étonogestrel est d'environ 25 heures et les concentrations de celui-ci se retrouvent sous le seuil de sensibilité de la méthode de dosage dans la semaine suivant le retrait de l'implant (Merck 2020). Plusieurs contraceptifs hormonaux pour utilisation par voie orale, vaginale, transdermique et intramusculaire sont inscrits sur les listes. De surcroît, deux dispositifs intra-utérins libérant du lévonorgestrel, un progestatif, sur une durée de cinq ans (Kyleena^{MC}, Mirena^{MC}) y figurent. Il s'agit de la première évaluation de Nexplanon^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Les femmes souhaitant une méthode contraceptive ont différents choix, notamment des contraceptifs hormonaux pour utilisation par voie orale ou intra-utérine. Ces derniers ont pour avantage de ne pas nécessiter de prise quotidienne. Ainsi, leur efficacité en contexte d'utilisation réelle reflète celle observée lors des études cliniques, ce qui n'est pas le cas des contraceptifs à courte durée d'action, tels les contraceptifs oraux (Trussell 2011). Toutefois, les dispositifs hormonaux intra-utérins ne conviennent pas à toutes les femmes, notamment pour des raisons d'acceptabilité, d'innocuité et de contre-indications. Il est donc essentiel d'offrir à celles-ci plusieurs options de traitement. Ainsi, il y a un besoin important d'élargir l'arsenal de contraceptifs afin d'inclure notamment des traitements efficaces, bien tolérés,

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

réversibles, à longue durée d'action et dont le mode d'administration diffère de ce qui est présentement commercialisé.

Analyse des données

Parmi les données analysées, les publications de Kirwat (1998), Croxatto (1999, 2000), Funk (2005), Darney (2009) et Mommers (2012) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les études de Schnabel (2012), Apter (2016) et l'étude CHOICE (O'Neil 2013, McNicholas 2014) ont également été considérées. Finalement, l'INESSS a apprécié des données d'innocuité issues de la surveillance post commercialisation, dont celles de Simon (2020) et les résultats de l'étude observationnelle de Reed (2019).

Données avec Implanon^{MC}

La publication de Darney rapporte les résultats d'une analyse regroupant les données de 11 études cliniques portant sur l'efficacité et l'innocuité d'Implanon^{MC}, un implant radiotransparent d'étonogestrel qui n'a jamais été homologué au Canada. Cette analyse regroupe, entre autres, les résultats de trois études pivots (Kirwat, Croxatto, Funk). Ces dernières sont des essais multicentriques, à devis ouvert et sans comparateur, d'une durée de deux à quatre ans. Les résultats portent sur 942 femmes âgées de 18 à 40 ans, actives sexuellement, ayant des cycles menstruels réguliers, nullipares ou non. Il importe de mentionner que les femmes pesant plus de 130 % de leur poids sont exclues. Celles-ci ont reçu par voie sous-cutanée un implant libérant de façon prolongée 68 mg d'étonogestrel. Le paramètre principal d'évaluation est le taux de grossesse exprimé par l'indice de Pearl, soit le nombre de grossesses par 100 années-femmes. L'analyse des résultats est basée sur l'ensemble des femmes chez qui l'insertion de l'implant a été effectuée. Les principaux résultats des études pivots et de l'analyse intégrée sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Principaux résultats d'efficacité d'Implanon^{MC} à 3 ans des publications Kirwat (1998), Croxatto (1999, 2000), Funk (2005) et Darney (2009)

Paramètre d'évaluation	Kirwat n = 100	Croxatto n = 635	Funk n = 330	Darney n = 923
Indice de Pearl ^a (IC95 %) ^b	0,0	0,0 (0,0 à 0,2)	0,0	0,34 ^c (0,13 à 0,74)

a L'indice de Pearl s'exprime en nombre de grossesses par 100 années-femmes.

b Intervalle de confiance à 95 %.

c Ce résultat porte sur les femmes qui n'allaitent pas.

Les éléments clés relevés durant l'analyse des études pivots et de l'analyse intégrée sont les suivants :

- Ces études sont jugées de faible qualité méthodologique, notamment en raison de l'absence de comparateur et de leur devis ouvert.
- Les caractéristiques des patientes sont globalement détaillées. La moyenne d'âge des femmes est d'environ 28 ans et 20 % de celles-ci sont nullipares. Bien qu'aucun site canadien ne soit inclus dans ces études et que seulement le tiers des sujets proviennent d'Amérique du Nord, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec, la race n'affectant pas l'efficacité contraceptive (Bennink 2000, Lazorwitz 2019). Il importe de mentionner que le poids affecte inversement les concentrations plasmatiques d'étonogestrel (Bennink, Merck), bien que cet effet ne se traduise pas nécessairement par une diminution de l'efficacité contraceptive (Lopez 2016).
- Les paramètres d'évaluation sont cliniquement pertinents et l'indice de Pearl est une mesure reconnue de la fiabilité d'une méthode contraceptive.

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

- Parmi les sujets inclus dans l'analyse, près de 30 % des femmes ont utilisé l'implant pendant trois ans. Le taux d'attrition, bien que très élevé, est similaire à ce qui est observé en général dans les études cliniques en contraception. Il importe de mentionner que la durée des études incluses varie de deux à quatre ans.

Les résultats à trois ans montrent que l'implant d'étonogestrel radiotransparent permet d'obtenir une contraception efficace. Il n'y a pas eu de grossesse rapportée pendant la période de trois ans d'utilisation de l'implant bien qu'il y ait eu 6 grossesses qui sont survenues dans les 14 jours suivant le retrait de l'implant. Les auteurs mentionnent qu'il s'agit d'une obligation réglementaire de rapporter les grossesses qui surviennent durant la période de deux semaines suivant l'interruption de tout contraceptif hormonal. L'étonogestrel a toutefois une demi-vie courte et un retour à la fertilité est possible dans les trois semaines suivant le retrait de l'implant (Funk).

Étude de bioéquivalence

La bioéquivalence entre la version originale de l'implant d'étonogestrel Implanon^{MC} et Nexplanon^{MC} a été reconnue par les agences réglementaires notamment par l'appréciation des données de l'étude de Schnabel. Ainsi, les données issues des études précédentes peuvent être retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de Nexplanon^{MC}. Il est toutefois intéressant de noter qu'aucune grossesse n'est survenue durant la période de 3 ans d'utilisation de l'un ou l'autre des implants par les 108 femmes incluses dans l'étude de Schnabel.

Données concernant Nexplanon^{MC}

La publication de Mommers rapporte les résultats à trois ans d'une étude multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur. L'étude regroupe 301 femmes âgées de 18 à 40 ans, ayant des cycles menstruels réguliers, nullipares ou non et ayant un indice de masse corporel (IMC) de 18 à 35 kg/m² inclusivement. Celles-ci se sont fait insérer par voie sous-cutanée, un implant radio-opaque libérant de façon prolongée 68 mg d'étonogestrel. Le paramètre principal d'évaluation est le taux de grossesse exprimé par l'indice de Pearl. L'analyse des résultats est basée sur l'ensemble des femmes chez qui l'insertion de l'implant a été effectuée. Le résultat principal de l'étude est présenté dans le tableau ci-dessous.

Résultat principal d'efficacité à 3 ans de l'étude de Mommers (2012)

Paramètre d'évaluation	Nexplanon ^{MC} n = 301
Indice de Pearl ^a (IC95 %) ^b	0,0 (0,0 à 0,56)

a L'indice de Pearl s'exprime en nombre de grossesses par 100 années-femmes.

b Intervalle de confiance à 95 %.

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

- Cette étude est jugée de faible qualité méthodologique notamment en raison de l'absence de comparateur et du devis ouvert.
- Les caractéristiques des sujets sont bien détaillées. La moyenne d'âge des femmes est d'environ 28 ans et près de 50 % de celles-ci sont nullipares. Il y a 95 % des sujets qui sont caucasiens, mais il n'y a pas de centre canadien. Finalement, il y a environ 5 % des femmes incluses qui allaitent.
- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Les paramètres d'évaluation sont cliniquement pertinents.

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

- Près de 52 % des femmes ont utilisé l'implant pendant 3 ans. Le taux d'attrition, bien qu'élevé, est similaire à ce qui est observé en général dans les études cliniques en contraception.

Les résultats à trois ans montrent que l'implant d'étonogestrel permet d'obtenir une contraception efficace. Il n'y a pas eu de grossesse rapportée pendant la période de trois ans d'utilisation de l'implant. Selon les résultats d'une publication complémentaire de l'étude (Mansour 2010), le temps d'insertion moyen de l'implant est de 28 secondes. De surcroît, les 23 cliniciens évalués ont rapporté, après avoir effectué 12 insertions, être satisfaits ou très satisfaits du dispositif (selon un questionnaire évaluant notamment des aspects techniques, de fonctionnalité et de sécurité).

Données comparatives

L'étude observationnelle américaine CHOICE (McNicholas, O'Neil), d'une durée de trois ans, a pour but d'évaluer notamment la préférence des patientes en ce qui concerne le choix de contraceptif. Près de 17 % des 9 256 patientes incluses, âgées de 14 à 45 ans, choisissent l'implant d'étonogestrel, comparativement à 46 % qui choisissent plutôt un dispositif intra-utérin hormonal. De plus, 68,5 % des patientes maintiennent l'implant 24 mois après son insertion, comparativement à 78,9 % des utilisatrices de dispositifs intra-utérins hormonaux. Le taux de persistance des contraceptifs oraux, quant à lui, est de 43,1 % à 24 mois.

La publication d'Apter rapporte quant à elle les résultats à 12 mois d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Cet essai vise à comparer principalement le taux de persistance entre l'implant d'étonogestrel et un dispositif intra-utérin contenant du lévonorgestrel. L'étude a été menée sur 766 patientes âgées de 18 à 35 ans. Les résultats montrent qu'il y a une plus grande proportion de patientes qui maintiennent le dispositif intra-utérin à 12 mois, comparativement à l'implant (80,4 % contre 73,2 %). La différence de -7,2 % est considérée comme statistiquement significative (IC95 % -13,2 % à -1,2 %). Il y a trois grossesses qui sont survenues chez les utilisatrices du dispositif intra-utérin, comparativement à aucune dans le groupe ayant eu recours à l'implant d'étonogestrel.

Certaines données suggèrent toutefois un taux de persistance similaire entre les dispositifs intra-utérins et l'implant (Sanders 2017, Law 2018) ou une meilleure adhésion avec l'implant (Romano 2018). De plus, les données soumises ou répertoriées par l'INESSS ne permettent pas de comparer l'efficacité de l'implant d'étonogestrel à celles d'autres contraceptifs tels les dispositifs intra-utérins hormonaux.

Innocuité

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans les études sont les maux de tête, le gain de poids, l'acné, la labilité émotionnelle, les douleurs mammaires et les douleurs abdominales. En ce qui concerne les saignements, aucune tendance n'a pu être relevée. Dans la publication de Darney, les patientes rapportent un nombre plus important de périodes d'aménorrhée ou de saignements peu fréquents, comparativement aux périodes de saignements abondants ou prolongés. En revanche, dans l'étude de Mommers, 7 % des patientes rapportent de l'aménorrhée, 10,3 % des ménorragies et 17,6 % des métrorragies. La survenue d'effets indésirables et les saignements anormaux sont les raisons principales d'abandon dans les études.

Une étude de cohorte américaine (Reed) vise à évaluer la fréquence d'effets indésirables liés à l'insertion ou au retrait de l'implant d'étonogestrel. L'étude rapporte une faible proportion d'insertions compliquées

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 1,26 % ainsi qu'une incidence de complications survenues lors du retrait (1,37 %), y compris des cas de migration de l'implant (0,14 %). Les données de surveillance françaises les plus récentes (Simon) suggèrent, quant à elles, un risque très faible de migration de l'implant dans les vaisseaux pulmonaires de 0,00176 %. Bien que très rare, le risque de cet effet indésirable pourrait avoir de graves conséquences, d'où l'importance, pour les cliniciens, d'observer les procédures d'insertions recommandées.

Les données évaluées ne permettent pas de comparer le profil d'innocuité de l'implant d'étonogestrel à celui d'autres contraceptifs, notamment aux dispositifs intra-utérins hormonaux.

Perspective du patient

L'INESSS n'a reçu aucune lettre de patiente dans le cadre de l'évaluation du médicament.

Perspective du clinicien

L'INESSS a reçu trois lettres de cliniciens dans le cadre de l'évaluation du médicament. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de celles-ci ainsi que des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les contraceptifs peuvent être divisés en deux catégories, soit ceux de courte durée, qui nécessitent une administration fréquente, comme les contraceptifs hormonaux administrés par voie orale, vaginale, cutanée ou sous-cutanée, et les contraceptifs hormonaux réversibles de longue action, tels les dispositifs intra-utérins et les implants. En pratique, l'utilisation de contraceptifs réversibles de longue action est préconisée par les gynécologues, surtout après un avortement, notamment en raison de leur grande efficacité. De plus, le taux d'adhésion aux dispositifs intra-utérins hormonaux est estimé être de 70 à 80 % en pratique. Les lignes directrices canadiennes actuelles abondent dans le même sens et les experts canadiens considèrent que les contraceptifs réversibles à action prolongée (dispositif intra-utérin en cuivre ou hormonal, implant de progestatif) sont les options les plus efficaces et compteraient les taux les plus élevés de poursuite du traitement (Black 2015). En dépit de ces recommandations, les contraceptifs oraux demeurent l'option contraceptive la plus utilisée par les femmes en pratique.

Malgré les options contraceptives actuelles, les cliniciens sont d'avis qu'il y a un besoin d'alternatives afin d'élargir l'éventail aux patientes, notamment celles ayant des contre-indications aux estrogènes ou des malformations utérines restreignant la pose de dispositifs intra-utérins. De surcroît, la moitié des grossesses au Québec ne sont pas planifiées et un quart d'entre elles ne seraient pas désirées. On se retrouve ainsi avec un taux d'avortement important. Par conséquent, le besoin en contraception est qualifié d'important, et ce, malgré la disponibilité de plusieurs contraceptifs.

Somme toute, les cliniciens sont d'avis que l'implant d'étonogestrel est un traitement contraceptif très efficace et bien toléré qui permettrait d'augmenter l'arsenal thérapeutique et de limiter le nombre de grossesses non désirées.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'implant sous-cutané d'étonogestrel est démontrée pour la contraception.

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

- Bien que les études cliniques évaluées comportent des limites méthodologiques importantes, elles montrent toutefois que l'implant d'étonogestrel permet d'obtenir une efficacité contraceptive d'ampleur importante, l'indice de Pearl étant proche de 0.
- L'implant d'étonogestrel présente un profil d'innocuité acceptable. Les effets indésirables liés à son mode d'administration, dont la migration de l'implant dans les vaisseaux sanguins, sont rares.
- Le taux de persistance au traitement observé dans les études est acceptable et comparable à celui des contraceptifs hormonaux intra-utérins.
- L'implant d'étonogestrel représente un choix supplémentaire parmi les contraceptifs hormonaux et comblerait un besoin de santé. De plus, il s'agit du seul contraceptif à longue durée d'action qui s'administre par voie sous-cutanée. Il permet donc également de combler un besoin pour les femmes qui ne peuvent ou ne désirent pas avoir recours à un dispositif intra-utérin.

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

Le prix de vente garanti d'un implant sous-cutané à libération prolongée de 68 mg d'étonogestrel est de 285 \$. Son coût de traitement, pour une durée d'utilisation maximale recommandée de 3 ans, est donc de 285 \$. Il est inférieur à celui des dispositifs intra-utérins de lévonorgestrel (326 \$); cependant, il convient de mentionner que la durée d'utilisation maximale recommandée de ces derniers est plus longue, soit de 5 ans.

Du point de vue pharmacoéconomique, deux analyses non publiées ont été soumises par le fabricant. Elles ont entre autres pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité incrémentaux de l'implant d'étonogestrel comparativement à d'autres contraceptifs réversibles à courte et à longue durée d'action, pour la prévention de la grossesse. Bien que la qualité méthodologique des analyses soit adéquate, l'absence de données comparatives fiables rend hasardeuse l'évaluation de l'efficience du produit à partir de celles-ci. Par conséquent, l'INESSS ne peut les retenir. De plus, il considère que les comparateurs les plus pertinents sont les dispositifs intra-utérins de lévonorgestrel, car ils sont également des contraceptifs à longue durée d'action. Compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis qu'il est informatif de mettre en parallèle certains paramètres pertinents, notamment en lien avec le profil d'innocuité, l'adhésion de chacun des traitements et les coûts, afin de mieux apprécier les aspects cliniques et économiques différentiels de l'implant d'étonogestrel.

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

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant l'implant d'étonogestrel aux dispositifs intra-utérins de lévonorgestrel pour la prévention de la grossesse (INESSS)

	Implant d'étonogestrel	Dispositifs intra-utérins de lévonorgestrel
Données cliniques		
Efficacité	Les études suggèrent que les indices de Pearl des dispositifs intra-utérins et de l'implant d'étonogestrel sont similaires.	
	Aucun traitement n'est avantage	
Profil d'innocuité ^a	- Migration de l'implant (<0,005 %) - Labilité émotionnelle (5,8 %) - Douleur mammaire (10,2 %) - Saignements irréguliers (11,1 %)	- Perforation utérine (<0,3 %) - Dysménorrhées (<10 %) - Vaginites bactériennes (<10 %) - Douleurs pelviennes (>10 %) - Kyste ovarien (6,8 à 22 %)
	Aucune conclusion possible concernant la comparaison entre ces traitements	
Délai de retour à l'ovulation	Le délai de retour à l'ovulation est jugé comparable entre les dispositifs intra-utérins et l'implant d'étonogestrel	
	Aucun traitement n'est avantage	
Autres données		
Durée de traitement maximale	3 ans	5 ans
Observance et taux de poursuite du traitement	Les études observationnelles tendent à démontrer une observance et un taux de poursuite de traitement comparables ou légèrement supérieurs en faveur des dispositifs intra-utérins.	
	Aucune conclusion possible	
Données économiques (selon la durée de traitement maximale respective de chacun) ^b		
Coût de traitement ^c	313 \$	357 \$
Coûts associés à la pose du contraceptif ^d	109 \$	56 \$
Coûts associés au retrait du contraceptif ^e	125 \$	0 \$ à 59 \$
Coût de traitement total	547 \$	413 \$ à 472 \$
Avantage les dispositifs intra-utérins de lévonorgestrel		

- a La fréquence de survenue des effets indésirables les plus fréquents et, selon les experts consultés, les plus graves proviennent des monographies de produit des contraceptifs.
- b Les coûts considèrent une durée maximale de traitement de 3 ans pour l'implant d'étonogestrel et de 5 ans pour les dispositifs intra-utérins.
- c Ce coût inclut le coût d'acquisition du médicament, le coût des services professionnels du pharmacien (9 \$) et la marge bénéficiaire du grossiste (6,5 %).
- d Frais d'implantation sous-cutanée d'un implant contraceptif ou d'insertion de stérilet (codes 06980 et 00205) selon la rémunération à l'acte du manuel des médecins omnipraticiens. Ces frais ne sont pas considérés lorsqu'un infirmier ou une infirmière effectue la pose. Le coût de la formation des professionnels de la santé pour la pose de l'implant est assumé par le fabricant.
- e Frais d'exérèse d'un implant contraceptif sous-cutané ou d'extraction de stérilet (codes 06982 et 20025) selon la rémunération à l'acte du manuel des médecins omnipraticiens. Les frais d'extraction simple de stérilet sont inclus dans les honoraires du médecin pour la consultation. Ceux d'une extraction compliquée sont de 59 \$. Ces frais ne sont pas considérés lorsqu'un infirmier ou une infirmière effectue le retrait. Le coût de la formation des professionnels de la santé est assumé par le fabricant.

En ce qui concerne l'analyse coût-conséquences, l'INESSS émet les constats suivants :

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

- Lorsque les indices de Pearl des traitements sont considérés, il appert qu'aucun bénéfice ne peut être octroyé en faveur de l'un ou l'autre de ces traitements. De plus, le délai de retour à l'ovulation serait comparable entre les traitements. Pour ce qui est de la comparaison des profils d'innocuité, aucun avantage ne peut être octroyé à l'un des traitements, lorsqu'on considère la fréquence et la gravité des effets indésirables.
- Pour ce qui est des autres données cliniques, il appert que la durée maximale de traitement est différentielle entre les traitements; elle est de 3 ans pour l'implant d'étonogestrel alors qu'elle est de 5 ans pour les dispositifs intra-utérins. Aucun gain ne peut toutefois être accordé en faveur de l'un ou l'autre des traitements puisque ce paramètre dépend grandement de la préférence des patientes. De plus, les études observationnelles tendent vers une similarité ou une légère supériorité de l'observance thérapeutique concernant les dispositifs intra-utérins.
- Le coût d'acquisition de l'implant d'étonogestrel (313 \$) est inférieur à celui des dispositifs intra-utérins de lévonorgestrel (357 \$). Il convient cependant de rappeler que l'implant a une durée maximale inférieure de 2 ans. Ainsi, sur un horizon temporel de 3 ans, le coût de l'implant est inférieur de 44 \$ alors que sur un horizon de 5 ans, au cours duquel deux implants d'étonogestrel sont requis, le coût d'acquisition est supérieur de 269 \$ à celui du dispositif intra-utérin.
- Aux coûts d'acquisition s'ajoutent ceux des services professionnels du médecin pour la pose et le retrait; ils s'établissent à 234 \$ par implant et varient de 56 à 115 \$ par dispositif intra-utérin. Il convient toutefois de noter que tant la pose que le retrait pourraient être effectués par l'infirmier ou l'infirmière, notamment en GMF ou en clinique de planification des naissances. Pour ces situations, qui peuvent être aussi fréquentes avec l'implant qu'avec le dispositif, les coûts associés aux manipulations des traitements seraient inférieurs, bien que l'ampleur de l'effet ne puisse être quantifiée.
- En somme, sur un horizon temporel de 3 ans, le coût de traitement total de l'implant (547 \$) est supérieur à celui des dispositifs intra-utérins (413 à 472 \$). Bien que le même constat soit fait lorsque l'analyse est réalisée sur un horizon de 5 ans, l'ampleur du différentiel s'en trouve agrandie alors que 2 implants sont requis (1 094 \$) et que le coût du dispositif demeure identique.

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 grossesses non prévues résultent principalement de la non-utilisation de la contraception ou de son échec en raison d'une utilisation irrégulière ou incorrecte. Il y a environ une québécoise sur trois qui n'utilise pas de contraception régulièrement et une sur dix qui n'en utilise jamais (Lambert 2017). De surcroît, il y a environ 40 % des grossesses au Canada qui ne sont pas planifiées (Lambert). L'efficacité contraceptive de l'implant d'étonogestrel et sa longue durée d'action pourraient contribuer à réduire les grossesses non planifiées et les répercussions qui peuvent s'ensuivre chez les femmes, par exemple sur le plan psychosocial, l'éducation et l'emploi. Le recours à l'avortement pourrait également être réduit. Finalement, le fabricant offre une formation sur l'administration et le retrait de l'implant aux professionnels de la santé concernés, afin d'assurer l'utilisation appropriée du traitement et de réduire notamment les risques de migration de l'implant.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'implant d'étonogestrel pour la prévention de la grossesse. Elle repose notamment sur des données de facturation

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

provenant d'IQVIA^{MC}, auxquelles des parts de marché attendues sont appliquées pour estimer la population admissible au traitement. 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		
Source de données	Volumes de ventes d'IQVIA ^{MC}	Statistiques de facturation de la RAMQ
Population ciblée	Patientes sous tous types de contraceptifs	Patientes naïves aux dispositifs intra-utérins
Nombre de patientes (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre d'ordonnances (sur 3 ans)	s. o.	363, 390 et 412
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'implant d'étonogestrel (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	20, 35 et 50 %
Provenance de ses parts de marché		
Dispositifs intra-utérins	■, ■ et ■ %	100 %
Contraceptif injectable	■, ■ et ■ %	s. o.
Autres types de contraceptifs ^a	■, ■ et ■ %	s. o.
COÛT DES TRAITEMENTS^{b,c}		
Coût moyen de traitement avec l'implant d'étonogestrel	■ \$	313 \$
Coût de traitement des comparateurs		
Dispositifs intra-utérins	■ \$	357 \$
Contraceptif injectable	■ \$	s. o.
Autres types de contraceptifs ^a	■ à ■ \$	s. o.

s. o. : Sans objet.

a Comprend les contraceptifs oraux, le timbre et l'anneau vaginal.

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

c Bien que l'implant et les dispositifs aient une durée de traitement maximale différente, soit de 3 et 5 ans respectivement, un seul coût d'acquisition est considéré pour chacun dans la présente analyse, en raison de l'horizon de 3 ans. Les coûts de traitement pour le contraceptif injectable ainsi que les autres types de contraceptifs sont quant à eux pour une durée de traitement de 1 an; ils sont donc répliqués pour les patientes qui poursuivent leur traitement au-delà d'une année.

Selon le fabricant, des économies de l'ordre de ■ \$ sont à prévoir sur le budget de la RAMQ sur trois ans, pour le traitement de ■ patientes.

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

- Population ciblée : Selon le fabricant, toutes les patientes présentement traitées par un contraceptif seraient susceptibles d'opter pour un implant d'étonogestrel. L'INESSS est toutefois d'avis que seules les patientes traitées par un contraceptif à courte action et cherchant une méthode contraceptive à long terme opteraient pour l'implant d'étonogestrel. Il est en effet attendu que, lorsque la durée maximale d'un dispositif intra-utérin arrivera à terme, les patientes auraient de nouveau recours au même dispositif pour la poursuite du traitement, s'il est bien toléré; peu d'entre elles changeraient donc pour l'implant. Ainsi, seules les patientes naïves aux dispositifs intra-utérins et celles cherchant une méthode de contraception à long terme sont considérées. À

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

noter que les stérilets de cuivre ne peuvent être considérés comme des comparateurs pertinents puisqu'ils ne sont pas inscrits sur la *Liste des médicaments* de la RAMQ. Les modifications apportées ont pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

- Parts de marché de l'implant d'étonogestrel : Selon le fabricant, il obtiendrait des parts de marché de l'ensemble des contraceptifs, avec une préférence pour les injectables. L'INESSS est toutefois d'avis que les comparateurs les plus pertinents seraient plutôt les autres contraceptifs à action prolongée, à savoir les dispositifs intra-utérins. De plus, les experts consultés estiment qu'il y aurait un engouement pour l'implant dès la première année à la suite de son inscription, engouement qui diminuerait au cours des années subséquentes; les parts de marché ont donc été ajustées en conséquence. Ces modifications ont pour effet de diminuer l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription de Nexplanon^{MC} sur la *Liste des médicaments* pour la prévention de la grossesse (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	20 805 \$	38 760 \$	58 710 \$	118 275 \$
Nombre d'ordonnances	73	136	206	415
IMPACT NET^b				
RAMQ	-3 177 \$	-5 965 \$	-8 999 \$	-18 141 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^c			-22 676 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			90 448 \$

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 augmentation des prises de parts de marché de l'implant d'étonogestrel de 25 % (25, 44 et 63 % sur 3 ans).

d Les estimations sont réalisées en supposant des prises de parts de marché à l'ensemble des contraceptifs de 0,5, 1 et 2 %, ce qui correspond à 1 197 ordonnances sur 3 ans.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de l'ordre de 18 141 \$ sont à prévoir sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'implant d'étonogestrel pour la prévention de la grossesse. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 415 ordonnances seraient remboursées au cours de ces années.

Une limite à l'analyse, concernant autant celle du fabricant que celle de l'INESSS, est due à la durée de l'horizon temporel. En effet, cette durée de 3 ans est jugée faible afin de bien quantifier l'ampleur de l'impact attendu sur le budget de la RAMQ. De fait, en raison de sa durée d'utilisation maximale recommandée de 3 ans, certaines patientes recevront un second implant d'étonogestrel dès le début de la quatrième année suivant son inscription, alors que ce constat ne s'applique pas au dispositif intra-utérin de lévonorgestrel, dont la durée maximale est de 5 ans; sur cette base, des coûts seraient éventuellement à prévoir sur le budget, plutôt que des économies.

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 Nexplanon^{MC} sur les listes des médicaments pour la contraception.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'implant d'étonogestrel est un contraceptif à longue durée d'action très efficace.
- Il présente un profil d'innocuité acceptable.
- Alors qu'aucune distinction ne peut être avancée quant à l'efficacité et l'innocuité comparatives du dispositif intra-utérin et de l'implant d'étonogestrel, il ressort de l'analyse coût-conséquences que le coût de traitement de ce dernier est supérieur. De fait, que l'horizon temporel soit de 3 ans ou de 5 ans, l'implant est plus coûteux lorsque les coûts d'acquisition ainsi que ceux de pose et de retrait sont considérés. Sur cette base, il est considéré comme étant une stratégie qui n'est pas efficiente.
- Des économies sont attendues sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'implant d'étonogestrel sur les listes. Précisons cependant qu'en retenant un horizon temporel plus long, des coûts seraient éventuellement à prévoir du fait de la durée de traitement maximale inférieure de l'implant d'étonogestrel comparativement aux dispositifs intra-utérins.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'implant d'étonogestrel pour la contraception constituerait une décision responsable, juste et équitable. De fait, les économies budgétaires attendues à court terme, combinées à l'efficacité contraceptive de l'implant d'étonogestrel et à sa longue durée d'action, lesquelles pourraient contribuer à réduire les grossesses non planifiées et leurs éventuelles répercussions chez les femmes, contrebalancent le fait que l'implant constitue une stratégie non efficiente.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

L'analyse d'impact budgétaire du présent avis repose sur le prix de vente garanti soumis par le fabricant pour l'implant d'étonogestrel ainsi que sur celui de ses comparateurs et ne tient pas compte d'ententes d'inscription confidentielles possibles.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Apter D, Briggs P, Tuppurainen M, et coll.** A 12-month multicenter, randomized study comparing the levonorgestrel intrauterine system with the etonogestrel subdermal implant. *Fertil Steril* 2016;106(1):151-7.
- **Bennink HJ.** The pharmacokinetics and pharmacodynamics of Implanon, a single-rod etonogestrel contraceptive implant. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5(Suppl 2):12-20.
- **Black A, Guilbert E; Co-auteurs, et coll.** Consensus canadien sur la contraception (1re partie de 4). *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(10):939-942.
- **Croxatto HB.** Clinical profile of Implanon®: a single-rod etonogestrel contraceptive implant. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5(Suppl 2):21-8.
- **Croxatto HB, Urbancsek J, Massai R, et coll.** A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon. *Implanon Study Group. Hum Reprod* 1999;14(4):976-81.
- **Darney P, Patel A, Rosen K, et coll.** Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009;91(5):1646-53.
- **Funk S, Miller MM, Mishell DR Jr, et coll.** Implanon US Study Group. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception* 2005;71(5):319-26.

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

- **Kiriwat O, Patanayindee A, Koetsawang S, et coll.** A 4-year pilot study on the efficacy and safety of Implanon, a single-rod hormonal contraceptive implant, in healthy women in Thailand. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3(2):85-91.
- **Lambert G, Mathieu-Chartier S, Goggin P, et coll.** Etude PIXEL, Portrait de la santé sexuelle des jeunes adultes québécois, Institut national de sante publique du Québec, 2017, 182 p.
- **Law A, Liao L, Lin J, et coll.** Twelve-month discontinuation rates of levonorgestrel intrauterine system 13.5 mg and subdermal etonogestrel implant in women aged 18-44: A retrospective claims database analysis [published online ahead of print, 2018 Apr 21]. *Contraception* 2018;S0010-7824(18)30142-2.
- **Lazorwitz A, Aquilante CL, Sheeder J, et coll.** Relationship between patient characteristics and serum etonogestrel concentrations in contraceptive implant users. *Contraception* 2019;100(1):37-41.
- **Lopez LM, Bernholz A, Chen M, et coll.** Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD008452.
- **Mansour D, Mommers E, Teede H, et coll.** Clinician satisfaction and insertion characteristics of a new applicator to insert radiopaque Implanon: an open-label, noncontrolled, multicenter trial. *Contraception* 2010;82(3):243-9.
- **McNicholas C, Madden T, Secura G, et coll.** The contraceptive CHOICE project round up: what we did and what we learned. *Clin Obstet and Gynecol* 2014; 57(4):635-43.
- **Merck Canada Inc.** Monographie de produit de Nexplanon^{MC}. Kirkland, Québec; 25 mai 2020.
- **Mommers E, Blum GF, Gent TG, et coll.** Nexplanon, a radiopaque etonogestrel implant in combination with a next-generation applicator: 3-year results of a noncomparative multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(5):388.e1-6.
- **O'Neil-Callahan M, Peipert JF, Zhao Q, et coll.** Twenty-four-month continuation of reversible contraception. *Obstet Gynecol* 2013;122:1083-91.
- **Reed S, Minh TD, Lange JA, et coll.** Real world data on Nexplanon[®] procedure-related events: final results from the Nexplanon Observational Risk Assessment study (NORA). *Contraception* 2019;100(1):31-36.
- **Romano MJ, Toye P, Patchen L, et coll.** Continuation of long-acting reversible contraceptives among Medicaid patients. *Contraception* 2018;98:125-9.
- **Sanders JN, Turok DK, Gawron LM, et coll.** Two-year continuation of intrauterine devices and contraceptive implants in a mixed-payer setting: a retrospective review. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(6): 590.e1-590.e8.
- **Schnabel P, Merki-Feld GS, Malvy A, et coll.** Bioequivalence and x-ray visibility of a radiopaque etonogestrel implant versus a non-radiopaque implant. A 3-year, randomized, double-blind study. *Clin Drug Investig* 2012;32(6):413-22.
- **Simon C, Maurier A, Gaboriau L, et coll.** Incidence and characteristics of intravascular pulmonary migration of etonogestrel implants: A French nationwide study. *Contraception* 2020;102(3):186-9.
- **Trussell J.** Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011;83(5):397-404.

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).

ROZLYTREK^{MC}

Cancer du poumon non à petites cellules

Avis transmis au ministre en octobre 2020

Marque de commerce : Rozlytrek

Dénomination commune : Entrectinib

Fabricant : Roche

Forme : Capsule

Teneurs : 100 mg et 200 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Rozlytrek^{MC} sur les listes des médicaments, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique *ROS1*-positif (*ROS1*+), 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 cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé ou métastatique, chez les personnes :
 - dont la tumeur présente un réarrangement du gène *ROS1*;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Il est à noter que l'entrectinib n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un inhibiteur de la tyrosine kinase *ROS1*, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.

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

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'entrectinib est un inhibiteur sélectif de l'activité tyrosine kinase (ITK) des récepteurs ALK (kinase du lymphome anaplasique), *ROS1* (proto-oncogène 1 c-ROS) et TRK (récepteurs kinases à tropomyosine) A, B et C. Il a la capacité de traverser la barrière hématoencéphalique (Liu 2018). En effet, l'entrectinib n'est pas un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), un transporteur d'efflux de la barrière hémato-encéphalique, et n'est donc pas transporté de manière active hors du cerveau.

L'entrectinib s'administre par voie orale et est notamment indiqué « pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique *ROS1*-positif n'ayant jamais été traité par le crizotinib ». Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Rozlytrek^{MC} pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la première cause de décès par cancer. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2019, 8 900 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués au Québec et que 6 600 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Le CPNPC représente 85 % des cancers du poumon. Le taux de survie à 5 ans est de 17 %, tous stades confondus. Le réarrangement *ROS1* est rare; environ 1 à 2 % des tumeurs le présente. Le CPNPC *ROS1*+ est plus fréquent, chez des patients plus jeunes, non fumeurs et dont le cancer est d'histologie adénocarcinome, que d'autres types de cancer du poumon (Domblides 2017, Takeuchi 2012, Lin 2017, Joshi 2019). L'évolution naturelle et le pronostic du CPNPC *ROS1*+ sont peu documentés, tout comme l'efficacité des traitements actuels. Au diagnostic, environ 30 % des patients *ROS1*+ ont des métastases cérébrales, un facteur de mauvais pronostic.

La recherche de l'aberration *ROS1* a été introduite en 2019 dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*. Elle est recherchée au Québec chez l'ensemble des patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde. Actuellement, le crizotinib (Xalkori^{MC}) est la seule thérapie ciblée remboursée au Québec pour le CPNPC localement avancé ou métastatique *ROS1*+. Avant l'arrivée du crizotinib, des chimiothérapies telles que le pemetrexed, en association avec un sel de platine, étaient utilisées. En ce qui a trait à l'immunothérapie, il est estimé que les patients non fumeurs ont généralement une moins bonne réponse à ce type de traitement (Norum 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).

Besoin de santé

La pénétration dans le système nerveux central (SNC) des médicaments utilisés pour le CPNPC *ROS1*+ est souhaitable, puisque la présence de métastases cérébrales est relativement fréquente chez les patients *ROS1*+. Toutefois, le crizotinib, qui est majoritairement utilisé chez les patients atteints d'un CPNPC *ROS1*+, a une faible pénétration dans le SNC. Les différentes études sur le crizotinib chez cette population n'ont d'ailleurs pas évalué l'impact de ce médicament sur les métastases cérébrales (Michels 2019, Shaw 2014, Wu 2018). Il existe donc un besoin de santé pour une thérapie ciblée qui a notamment une bonne pénétration dans le SNC.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, celle de Drilon (2020) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique, ainsi que la mise à jour non publiée de cette analyse. De plus, l'INESSS a analysé deux comparaisons indirectes ajustées par appariement (Doebele 2019, Chu 2020).

Publication de Drilon

La publication de Drilon est une analyse qui amalgame les données de trois études, ALKA-372-001 (Drilon 2017), STARTRK-1 (Drilon 2017) et STARTRK-2 (non publiée). Il s'agit d'essais de phase I ou II de type panier, sans traitement comparateur et à devis ouvert. L'analyse regroupée a pour but d'évaluer l'activité anti-tumorale et l'innocuité de l'entrectinib chez des patients atteints d'un CPNPC caractérisé par un réarrangement *ROS1* et ayant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2.

Pour être inclus dans l'analyse regroupée de Drilon, les patients recrutés à travers les trois études devaient répondre aux critères suivants : 1) présence d'une fusion *ROS1* documentée, 2) naïfs aux inhibiteurs *ROS1*, 3) présence au départ d'une maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009), 4) administration d'une ou plusieurs doses d'entrectinib et 5) suivi minimal d'au moins 12 mois à partir de la première dose. Ainsi, dans l'analyse des données regroupées, 134 sujets ont été sélectionnés. De ceux-ci, 81 ont été exclus de l'analyse pour obtenir une population à l'étude de 53 patients. Par ailleurs, la majorité des patients ont reçu l'entrectinib à la dose de 600 mg une fois par jour. Toutefois, quelques patients (11 %) ont reçu une dose inférieure ou supérieure à 600 mg par jour. L'entrectinib était administré jusqu'à la progression de la maladie. La poursuite du traitement était toutefois permise après la progression, et ce, à la discrétion des investigateurs.

Les paramètres principaux sont le taux de réponse tumorale objective (RTO) et la durée de la réponse, évalués par un comité indépendant. Il n'y a pas eu de test statistique formel (valeur p); aucun ajustement n'a donc été effectué pour tenir compte des deux paramètres principaux. Le seuil minimal pour considérer la RTO comme cliniquement significative a été établi à 50 %. Les principaux résultats de cette analyse, obtenus après un suivi médian de 15,5 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'analyse regroupée de Drilon (2020)

Paramètre d'efficacité	Entrectinib (n = 53)	
	Pourcentage de patients, taux ou durée	IC95 %
Réponse tumorale objective ^a selon le comité indépendant	77,4 %	64 à 68 %
Réponse complète	5,7 %	nd
Réponse partielle	71,7 %	nd
Réponse tumorale objective ^a selon les investigateurs	75,5 %	62 à 86 %
Réponse intracrânienne ^a	55,0 %	32 à 77 %
Durée médiane de la réponse selon le comité indépendant	24,6 mois	11,4 à 34,8 mois
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant	19 mois	12,2 à 36,6 mois
Probabilité d'être sans progression à 18 mois selon le comité indépendant	0,52	0,36 à 0,68
Survie médiane globale	Non atteinte	15,1 mois à non estimable
Survie globale estimée à 18 mois	82 %	nd

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

a Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

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

- Cette analyse est jugée d'un faible niveau de preuve. L'évaluation de la réponse au traitement par un comité indépendant selon des critères reconnus (Eisenhauer) atténue le risque de biais de détection causé par le devis ouvert.
- Le regroupement des données n'était pas prévu *a priori*, soit lorsque les devis des études ont été élaborés. Le fabricant indique que l'analyse regroupée a été réalisée dans le but de satisfaire aux demandes des organismes réglementaires. Puisqu'il y a une similarité des critères d'inclusion et d'exclusion des études ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2, et compte tenu de la rareté de l'altération génétique *ROS1* chez les patients atteints d'un CPNPC, le regroupement des données est jugé acceptable.
- Les raisons de l'exclusion de 85 patients de l'analyse regroupée sont bien explicitées. Elles étaient principalement en lien avec un suivi de moins de 12 mois.
- Dans le contexte d'étude de phase I ou II, la RTO est un paramètre jugé adéquat pour estimer l'activité anti-tumorale. En effet, à ce stade de développement clinique, les études sont de nature exploratoire et ont pour but de générer des hypothèses.
- En l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses, seule la RTO devrait être considérée comme paramètre principal. La durée de la réponse devrait être considérée comme une analyse exploratoire. À cet égard, la *Food and Drug Administration* (FDA) n'a considéré que la RTO comme paramètre principal. Par ailleurs, l'INESSS considère que la réponse objective ne peut servir de paramètre de substitution pour extrapoler le bénéfice sur la survie globale, car la corrélation entre ces paramètres n'a pas été établie pour ce type de cancer avec altération *ROS1*.
- Le seuil minimal de signification clinique de 50 % pour le taux de RTO a été jugé adéquat.
- Aucune information n'est disponible quant au nombre de patients ayant reçu l'entrectinib suivant leur progression.

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

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

- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. Ceux-ci, majoritairement des femmes (64 %), sont d'un âge médian de 53 ans et ont un ECOG de 0 (38 %) ou 1 (53 %). Environ 59 % des patients n'ont pas d'antécédents de tabagisme. La présence de métastases cérébrales au diagnostic a été observée chez 43 % des patients.
- Il est à noter que l'intention de traitement n'était pas spécifiée dans les critères d'inclusion et d'exclusion. Seulement 32 % des patients ont reçu le médicament en première intention, ce qui est jugé faible par les experts consultés. En effet, ceux-ci sont d'avis que la plupart des patients recevraient un inhibiteur *ROS1* en première intention en présence d'un tel réarrangement génétique. Les principaux traitements antérieurs reçus sont la chimiothérapie (79 %) et les thérapies ciblées autres qu'un inhibiteur *ROS1* (17 %). Notons que deux patients ont reçu le crizotinib précédemment dans cette analyse, même si cela était un critère d'exclusion.
- Hormis le fait qu'un pourcentage jugé peu élevé de patients ont reçu l'entrectinib en première intention, la population semble représentative d'une population atteinte d'un CPNPC *ROS1*+ qui serait traitée au Québec, soit une population relativement jeune, majoritairement féminine et non fumeuse, dont presque la moitié présente des métastases cérébrales au diagnostic.
- L'absence de comparateur est une limite, car elle ne permet pas de bien évaluer l'ampleur de l'effet, d'autant qu'une grande incertitude quant à l'évolution naturelle de la maladie et au pronostic de ces patients est présente.

Efficacité

Les résultats montrent que l'entrectinib entraîne une réponse tumorale objective chez 77 % des patients de l'échantillon, ce qui est cliniquement significatif, selon le seuil de signification de 50 % prédéfini. La plupart des réponses sont toutefois partielles. Il est relevé que la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) pour l'ensemble de la cohorte est bien au-dessus du seuil de signification, ce qui rassure sur l'importance de l'effet global. Ces réponses sont jugées durables, même si une différence importante est observée entre les investigateurs (16,6 mois) et le comité indépendant (24,6 mois) quant aux médianes de durée de la réponse. Cette différence est difficilement explicable; il existe donc une incertitude quant à l'ampleur de la durée de la réponse. Notons qu'une analyse de sensibilité a été réalisée sur les 25 patients exclus de cette analyse, qui avaient reçu un inhibiteur *ROS1* antérieurement et qui étaient atteints d'un CPNPC *ROS1*+ ou ALK+. Elle révèle qu'aucune réponse n'a été observée chez ces patients. À la lumière de ces données, l'administration de l'entrectinib à la suite d'un inhibiteur *ROS1* ne semble pas efficace. Quant à la survie sans progression, la médiane de 19 mois est jugée très importante. Aucune conclusion ne peut être tirée sur la survie globale, la médiane n'étant pas atteinte au moment de l'analyse.

Une analyse de sous-groupes a été effectuée sur les 23 patients ayant une tumeur primaire au SNC. Les résultats indiquent un taux de RTO de 74 %, avec une réponse intracrânienne de 55 %. Selon les experts consultés, ces pourcentages sont jugés très importants. La réponse intracrânienne confirme la pénétration de l'entrectinib dans le SNC et son efficacité sur les métastases cérébrales.

Innocuité

Pour ce qui est de l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'entrectinib chez les patients *ROS1*+ sont la dysgueusie (42 %), la constipation (33 %), les étourdissements

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

(32 %), la diarrhée (28 %), la prise de poids (26 %) et la fatigue (24 %). Des effets indésirables de grades 3 ou 4 sont survenus chez 35 % des patients. Les plus fréquents sont la prise de poids (7 %) et les neutropénies (4 %). La dose d'entrectinib a été réduite chez 30 % des sujets et sept patients (5 %) ont cessé le traitement en raison des effets indésirables. Sept décès (5 %) ont été observés, mais aucun ne serait lié au traitement. Les résultats d'innocuité dans la population d'efficacité (355 patients) sont similaires à ceux des patients *ROS1*+. Somme toute, la toxicité de l'entrectinib semble acceptable et les effets indésirables observés peuvent être pris en charge.

Mise à jour des données de la publication de Drilon

Après un suivi additionnel de 11 mois, 41 patients sont ajoutés à l'analyse précédente. Ces nouveaux patients avaient sensiblement les mêmes caractéristiques cliniques que ceux inclus dans l'analyse principale. Il est à noter toutefois qu'ils avaient reçu moins de traitements précédemment et que le pourcentage de patients avec des métastases cérébrales était moindre. Les résultats montrent que le taux de RTO selon le comité indépendant obtenu chez les 94 patients maintenant inclus dans l'analyse regroupée est similaire à celui de la cohorte initiale (■ %). La survie sans progression (■ mois) et l'efficacité intracrânienne sont aussi légèrement plus faibles (■ %). Toutefois, la durée médiane de la réponse a grandement diminué (■ mois). Ainsi, cette mise à jour renforce les données de l'analyse principale puisqu'en augmentant le nombre de patients, les résultats se maintiennent globalement.

Comparaisons indirectes

Le comparateur jugé le plus pertinent pour l'évaluation de l'entrectinib est le crizotinib, un autre inhibiteur *ROS1*. En l'absence de données provenant d'une étude comparative directe entre ces deux molécules, deux comparaisons indirectes ajustées par appariement (Doebele 2019, Chu) ont été appréciées.

Étude de Doebele (2019)

Cette comparaison indirecte a été soumise par le fabricant. Elle avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'entrectinib comparativement à celles du crizotinib. Les données cliniques concernant l'entrectinib ont été obtenues chez les patients atteints d'un CPNPC *ROS1*+ dans le cadre des études STARTRK-2, STARTRK-1 et ALKA-372-001 (Doebele 2018). Quant à celles sur le crizotinib, elles proviennent des données obtenues en contexte de vie réelle, issues de la base de données sur la santé de Flatiron Health (Flatiron Health Analytic Database, New York, NY, États-Unis). Cette base de données, qui contient des renseignements diversifiés sur les plans démographique et géographique, renferme les données longitudinales des dossiers de santé électroniques de plus de 2,1 millions de patients américains atteints d'un cancer. Toutefois, seuls les patients atteints d'un CPNPC *ROS1*+ présentant des caractéristiques comparables ont été retenus pour cette comparaison. Les sujets qui présentaient des métastases au SNC au moment du diagnostic ou du recrutement dans l'étude étaient inclus. Les 53 patients du groupe entrectinib ont été appariés aux 69 sujets du groupe crizotinib à l'aide d'un score de propension, obtenu par une analyse de régression logistique à multiples variables. Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient le sexe, la race, la présence de métastases cérébrales au départ, ainsi que le nombre et le type de traitements antérieurs. Le paramètre d'évaluation principal était le temps écoulé avant l'arrêt du traitement. La survie sans progression et la survie globale ont aussi été évaluées. Enfin, la comparaison du profil d'innocuité de l'entrectinib par rapport à celui du crizotinib n'a pas fait l'objet de l'analyse soumise.

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

Après appariement, le temps médian écoulé avant l'arrêt du traitement est de 14,6 mois dans le groupe entrectinib et de 8,8 mois dans le groupe crizotinib (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,64 avec un IC95 % de 0,40 à 1,02). En ce qui a trait à la survie sans progression, la médiane est de 19 mois contre 8,8 mois, respectivement (RRI 0,44 [IC95% 0,26-0,74]). La survie médiane globale n'a pas été atteinte avec l'entrectinib et elle est de 18,5 mois avec le crizotinib. Il est à noter que les résultats obtenus dans différentes études évaluant le crizotinib (Michels 2019, Shaw 2014, Wu 2018) sont meilleurs que ceux présentés en contexte de vie réelle. Ainsi, les résultats découlant de cette comparaison indirecte sont en défaveur du crizotinib, ce qui a pu surestimer l'effet observé de l'entrectinib. De plus, cette comparaison présente certaines limites, notamment le recours à des méthodes différentes pour mesurer la survie sans progression (critères RECIST) et la survie sans progression en contexte de vie réelle (notes sur la progression consignées au dossier du patient par le médecin), les différences quant à la fréquence et à la nature des tests de détection des biomarqueurs utilisées dans le cadre des études (séquençage de nouvelle génération [SNG]) et en contexte de vie réelle (méthode d'hybridation in situ par fluorescence [FISH]), ainsi que la disponibilité limitée sur le statut de performance selon l'ECOG dans le groupe crizotinib. Ces éléments font qu'il est difficile d'apparier les patients de façon optimale. En ce qui a trait à la survie globale, l'INESSS ne peut tirer de conclusion sur ce paramètre, car les traitements subséquents sont inconnus et les patients n'ont pas été traités au cours des mêmes années. Les thérapies pouvaient donc être différentes, ce qui a pu influencer la survie globale.

En conséquence, bien que cette comparaison montre un gain avec l'entrectinib comparativement au crizotinib sur le temps écoulé avant l'arrêt du traitement, la survie sans progression et la survie globale, le faible niveau de preuve des données incluses et les limites méthodologiques rendent très incertains ces avantages de l'entrectinib comparativement au crizotinib.

Étude de Chu

Cette comparaison indirecte, répertoriée par l'INESSS, a notamment pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'entrectinib comparativement à celles du crizotinib. Les données cliniques concernant l'entrectinib ont été obtenues chez les patients atteints d'un CPNPC *ROS1*+ dans le cadre des études STARTRK-2, STARTRK-1 et ALKA-372-001 (Drilon 2020). Quant à celles du crizotinib, elles proviennent des données obtenues de l'étude PROFILE 1001 (Shaw 2014), un essai de phase I/II multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur, ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du crizotinib chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique *ROS1*+. Les 53 patients du groupe entrectinib ont été appariés aux 50 sujets du groupe crizotinib à l'aide d'un score de propension, obtenu par une analyse de régression logistique à multiples variables. Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales sont le sexe, le statut de performance selon l'ECOG, l'historique de tabagisme, l'âge, le stade de la maladie à l'enrôlement, ainsi que l'intention de traitement. Il est à noter que le pourcentage de métastases cérébrales n'est pas rapporté dans l'étude PROFILE 1001. Ainsi, trois scénarios sur le pourcentage de patients ayant des métastases cérébrales dans le groupe crizotinib ont été explorés : 1) 18,1 %, comme rapporté par l'étude de Wu, 2) 24,64 %, comme observé en contexte de vie réelle, données issues de la base de données sur la santé de Flatiron Health, 3) 43 % provenant de l'analyse regroupée de Drilon (2020). Toutefois, en raison de sa faible pénétration dans le SNC, il est peu probable que ce scénario représente la réalité. Les paramètres évalués sont la survie sans progression (selon les investigateurs et le comité indépendant), la survie globale, le taux de RTO et l'arrêt lié aux effets indésirables.

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

Après appariement, les résultats ne permettent pas de distinguer l'efficacité et l'innocuité de l'entrectinib de celle du crizotinib, puisque les intervalles de confiance croisent le 1 pour les survies sans progression et globale, ainsi que pour les arrêts en raison d'effets indésirables. Cela est valable pour tous les scénarios, sauf le troisième évaluant la survie sans progression selon les investigateurs. En effet, cette analyse suggère que le risque de progression serait plus important avec l'entrectinib. Les résultats sur la TRO semblent montrer toutefois une supériorité de l'entrectinib par rapport au crizotinib.

Cette comparaison semble avoir certains avantages par rapport à celle de Doebele, notamment en ce qui a trait à la performance du comparateur, qui est similaire aux autres études ayant évalué ce traitement, aux méthodes utilisées pour mesurer la survie sans progression et à la nature des tests de détection des biomarqueurs utilisés ainsi que la présence des données sur le statut de performance selon l'ECOG dans le groupe crizotinib. De plus, le niveau de preuve de l'étude PROFILE 1001 est légèrement meilleur que celui de l'étude en contexte de vie réelle. Toutefois, comme pour la comparaison de Doebele, les résultats de cette comparaison sur la survie globale ont pu être affectés par l'absence d'information sur les traitements subséquents dans l'étude PROFILE 1001 ainsi que par les périodes de traitement, différentes entre les deux études.

Ainsi, en raison de la meilleure qualité méthodologique de la comparaison indirecte de Chu par rapport à celle de Doebele, il semble plus probable que l'efficacité de l'entrectinib soit similaire à celle du crizotinib. Quant à l'innocuité, les résultats de cette comparaison sont insuffisants pour conclure sur ce paramètre.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de 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 que l'INESSS a consultés.

Bien que ces données regroupées soient de faible niveau de preuve, les cliniciens consultés estiment que l'entrectinib changera l'évolution du CPNPC *ROS1+*. En effet, l'ampleur de l'effet de cette molécule est très importante, avec un pourcentage de réponse tumorale objective observé jugé élevé et une durée de la réponse prolongée.

En l'absence d'une comparaison robuste entre l'entrectinib et le crizotinib, les cliniciens sont d'avis qu'un faisceau d'indices porte à croire que l'entrectinib a au moins une efficacité similaire à celle du crizotinib, puisqu'ils ont un mécanisme d'action similaire. La comparaison indirecte de Chu appuie d'ailleurs cette hypothèse. Ces cliniciens notent toutefois que l'entrectinib semble avoir une meilleure pénétration dans le SNC. Les experts soulignent que les métastases cérébrales, si elles ne sont pas contrôlées, ont un impact majeur sur l'autonomie des patients, leurs symptômes neurologiques et leur statut de performance. Ainsi, en réduisant la taille de ces métastases avec l'entrectinib, la qualité de vie des patients pourrait s'améliorer. Cela représente un avantage important de l'entrectinib par rapport au crizotinib, puisque l'efficacité de ce dernier sur les métastases cérébrales n'a pas été évaluée dans les études. Il est à noter qu'une meilleure pénétration dans le SNC avec l'entrectinib pourrait se refléter sur un gain de survie sans progression, mais cela reste à démontrer; un gain de survie globale est encore plus incertain. Quant au profil d'innocuité, les cliniciens jugent qu'il est probablement légèrement meilleur, d'après leur

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

expérience clinique du crizotinib; ce possible avantage de l'entrectinib est toutefois incertain. Il est important de souligner que ces hypothèses sont basées sur des données à court terme. Il y a une plus grande incertitude quant à l'efficacité et l'innocuité comparatives de ces traitements à long terme.

Bien que la majorité des patients ait reçu l'entrectinib en deuxième intention ou plus dans les études retenues, les cliniciens mentionnent qu'ils vont préférer l'entrectinib au crizotinib en première intention, principalement du fait de son efficacité accrue dans le SNC.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'entrectinib est démontrée pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique *ROS1*-positif (*ROS1*+).

Motifs de la position unanime

- En raison de la faible prévalence du CPNPC *ROS1*+, des données d'un meilleur niveau de preuve qu'une analyse regroupée d'essais de phase I et II seraient difficiles à obtenir.
- L'analyse regroupée montre un taux de réponse objective de 77 %, d'une ampleur jugée cliniquement significative. Il est difficile de quantifier avec certitude le bénéfice réel de l'entrectinib, en raison du pronostic des patients atteints d'un CPNPC *ROS1*+ et de la réponse méconnue aux traitements actuellement disponibles.
- L'entrectinib ne semble pas efficace lorsqu'il est administré à la suite d'un inhibiteur *ROS1*.
- En l'absence d'une comparaison robuste, l'INESSS est d'avis que l'entrectinib a une efficacité et une innocuité non incrémentales par rapport au crizotinib, vu leur mécanisme d'action similaire et les résultats d'une comparaison indirecte.
- Le comité reconnaît un effet sur les métastases cérébrales, avantage non démontré avec le crizotinib. En réduisant la taille de ces métastases avec l'entrectinib, la qualité de vie des patients pourrait s'améliorer. Il est toutefois très incertain que cet avantage se traduise par un gain de survie sans progression.
- L'entrectinib représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé chez les patients atteints d'un CPNPC *ROS1*+

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de 100 et de 200 mg d'entrectinib est respectivement de 48 et de 95 \$. Son coût de traitement mensuel, à raison d'une dose quotidienne de 600 mg, est de 8 580 \$. Ce coût, pour une même période, est supérieur à celui du crizotinib (7 800 \$).

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'entrectinib comparativement au crizotinib pour le traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique *ROS1*+. Cette analyse probabiliste :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité de la cohorte de patients;

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

- s'appuie sur différentes sources pour documenter les données cliniques, notamment la comparaison indirecte ajustée non publiée précitée;
- retient les valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensional 3-levels* (EQ-5D-3L) provenant de l'étude de Labbé (2017) chez des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique présentant une translocation *ALK+*;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des traitements, d'administration des médicaments, des analyses biomédicales, du suivi médical ainsi que ceux associés à la prise en charge des effets indésirables. À ces coûts s'ajoutent les pertes de productivité pour les patients.

Selon le fabricant, le RCUI moyen de l'entrectinib en comparaison du crizotinib est estimé à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). La probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est d'environ ■ %. Selon l'approche déterministe, le RCUI serait plutôt de ■ \$/QALY gagné.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est jugée adéquate. L'interprétation de ses résultats est toutefois jugée hasardeuse, particulièrement en raison de la faiblesse des données d'efficacité. En effet, bien que l'entrectinib semble avoir une meilleure pénétration dans le SNC, celle-ci pouvant se traduire par une amélioration de la survie sans progression et de la qualité de vie des patients, cet avantage est hautement incertain. Dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité somme toute comparables entre l'entrectinib et le crizotinib, une analyse de minimisation des coûts a été réalisée par l'INESSS, en s'appuyant notamment sur les données de durée du traitement tirées du modèle du fabricant. Il en ressort que le coût moyen de traitement de l'entrectinib (164 954 \$) est supérieur à celui du crizotinib (150 042 \$).

L'INESSS ne peut exclure la plausibilité d'un gain de survie sans progression en faveur de l'entrectinib. À partir du modèle pharmacoéconomique du fabricant, il a généré des scénarios exploratoires traduisant en RCUI l'incertitude entourant l'ampleur de ce potentiel gain. Ces scénarios reposent sur des données d'efficacité comparative tirées de la comparaison indirecte non publiée précitée ainsi que d'une seconde source de données fournie par le fabricant, reposant notamment sur les données de l'étude PROFILE 1001. Ils présument un gain moyen de survie sans progression variant de 2 à 11 mois, ainsi que l'absence d'un gain de survie globale. Des modifications de moindre importance ont également été effectuées, notamment en ce qui concerne les traitements subséquents. Il ressort de ces scénarios des résultats qui varient de 598 982 à 4 565 276 \$/QALY gagné. Il est important de rappeler que ces résultats constituent des mesures imparfaites de l'efficacité et que des données cliniques comparatives de meilleure qualité sont requises pour apprécier adéquatement cet aspect.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement de l'entrectinib pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique *ROS1+* est soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur 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).

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		
Nombre de nouveaux cas de cancer du poumon au Québec (sur 3 ans)	7 042, 7 204 et 7 369	s. o.
Proportion de patients atteints de CPNPC	■ %	s. o.
Proportion des nouveaux cas au stade localement avancé ou métastatique	■ %	s. o.
Proportion des CPNPC qui se prêtent au test de dépistage de la mutation du gène <i>ROS1</i> (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	s. o.
Proportion de CPNPC <i>ROS1</i> +	■ %	s. o.
Proportion des CPNPC au stade localement avancé ou métastatique traitée	■ %	s. o.
Proportion de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments	■ %	s. o.
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	15, 15 et 15 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du médicament (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	100 %
Provenance de ses parts de marché	Crizotinib	Crizotinib
Intégration des patients dans l'analyse	Intégration instantanée en début d'année	Intégration graduelle
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen des traitements		
Entrectinib	■ \$	164 954 \$ ^b
Crizotinib	■ \$	150 042 \$ ^b

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; *ROS1* : Proto-oncogène 1, récepteur tyrosine kinase; s. o. : Sans objet.

a Estimations dérivées des statistiques de facturation de la RAMQ (médicament d'exception et mesure du patient d'exception) sur la période s'étendant de mars 2019 à février 2020.

b Coût estimé à partir du temps de traitement tiré du modèle pharmacoeconomique du fabricant. Une même durée de traitement a été retenue pour l'entrectinib et le crizotinib.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, certains paramètres ont été modifiés et les modifications ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats :

- Nombre de patients admissibles au traitement : Au lieu de retenir l'approche épidémiologique du fabricant, l'INESSS a dérivé ce nombre à partir des statistiques de facturation de la RAMQ, notamment issues du remboursement du crizotinib dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Par ailleurs, en raison du faible nombre de cas incidents, il est présumé stable dans le temps. Ce nombre pourrait cependant être plus élevé avec la systématisation du test de dépistage du réarrangement *ROS1*. Cette modification diminue légèrement le nombre de patients admissibles à l'entrectinib.

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

- Provenance de ses parts de marché : Dans le scénario du fabricant ainsi que dans celui de l'INESSS, les parts de marché proviennent du crizotinib. Toutefois, l'analyse réalisée par le fabricant tient compte d'un marché actuel croissant dans lequel le crizotinib acquiert des parts de marché des chimiothérapies, alors que celle de l'INESSS considère le marché actuel du crizotinib comme étant mature. Ainsi, conformément à l'avis des experts consultés, en présence d'un réarrangement *ROS1*, le crizotinib est préféré à une chimiothérapie ou à une immunothérapie. Cette modification augmente le nombre de patients admissibles à l'entrectinib.
- Parts de marché de l'entrectinib : Selon le fabricant, il obtiendrait un peu plus de [REDACTED] du marché ciblé dans les trois ans suivant son inscription. Selon l'avis des experts consultés par l'INESSS, la potentielle amélioration de la survie sans progression par une meilleure pénétration dans le SNC se traduirait par un remplacement de l'usage du crizotinib par l'entrectinib pour l'ensemble des patients. Cette modification augmente le nombre de patients admissibles à l'entrectinib.
- Coût moyen de traitement : Les coûts de traitement dans l'analyse du fabricant sont estimés à l'aide des données de survie médiane sans progression tirées de l'analyse regroupée précitée pour l'entrectinib ([REDACTED] mois) et de l'étude PROFILE 1001 pour le crizotinib ([REDACTED] mois). L'INESSS a plutôt estimé ce coût à l'aide des données relatives au temps écoulé jusqu'à l'arrêt du traitement, provenant du modèle pharmacoeconomique et dérivé de l'analyse regroupée. Dans l'hypothèse d'une efficacité comparable, la même durée de traitement a été retenue pour le calcul du coût de l'entrectinib et du crizotinib.

Impacts budgétaires de l'inscription de Rozlytrek^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique *ROS1*+ (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	717 308 \$	1 669 765 \$	2 244 937 \$	4 632 010 \$
Nombre de personnes	15	27	34	45 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	65 210 \$	151 797 \$	204 085 \$	421 092 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			252 655 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			589 529 \$

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; *ROS1* : Proto-oncogène 1, récepteur tyrosine kinase.

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

b Notons qu'une personne n'est comptabilisée qu'une seule fois, même si elle est traitée pendant plus d'une année.

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

d Les estimations tiennent compte d'un nombre inférieur de nouveaux patients par année, soit 9 au lieu de 15.

e Les estimations tiennent compte d'un nombre supérieur de nouveaux patients par année, soit 21 au lieu de 15.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 421 092 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'entrectinib. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 45 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'inscrire Rozlytrek^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du

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

cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique *ROS1*-positif (*ROS1*+).

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

Motifs de la position unanime

- L'entrectinib semble avoir une efficacité et une innocuité non incrémentales par rapport à celles du crizotinib. Sa pénétration dans le système nerveux central semble toutefois plus importante, ce qui pourrait avoir un impact positif sur les métastases cérébrales. Cependant, il est très incertain que cet avantage se traduise par un gain de survie sans progression.
- L'entrectinib représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé chez les patients atteints d'un CPNPC *ROS1*+
- L'entrectinib présente une efficacité et une innocuité comparables à celles du crizotinib, et ce, à un coût de traitement supérieur. Même en présumant un bénéfice de survie sans progression, il demeure une stratégie non efficiente selon les scénarios explorés. Rappelons que le crizotinib avait été jugé non efficient lors de son évaluation par l'INESSS.
- Il est attendu que l'inscription de l'entrectinib engendre des coûts supplémentaires d'environ 421 000 \$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois années suivant son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'entrectinib pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique *ROS1*+ 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

- Selon ces analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de l'entrectinib diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 46 320 \$.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti soumis par le fabricant et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle du crizotinib. Un rabais ou une ristourne sur ce médicament augmenterait l'inefficience de l'entrectinib. L'analyse d'impact budgétaire serait également défavorablement influencée.

Xalkori^{MC}

Dans un souci de concordance, si l'entrectinib est inscrit sur les listes des médicaments, l'indication reconnue pour le paiement du crizotinib pour le traitement du CPNPC *ROS1*+ devrait être modifiée. Elle deviendrait la suivante :

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé ou métastatique, chez les personnes :
 - dont la tumeur présente un réarrangement du gène *ROS1*;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

Il est à noter que le crizotinib n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un inhibiteur de la tyrosine kinase *ROS1*, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du poumon.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Chu P, Antoniou M, Bhutani MK, et coll.** Matching-adjusted indirect comparison: entrectinib versus crizotinib in *ROS1* fusion-positive non-small cell lung cancer. J Comp Eff Res 2020.
- **Doebbele RC, Ahn M, Siena S, et coll.** OA02.01 efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic *ROS1* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). J Thorac Oncol 2018;13(10): S321–22.
- **Doebbele RC, Perez L, Trinh H, et coll.** Time-to-treatment discontinuation (TTD) and real-world progression-free survival (rwPFS) as endpoint for comparative efficacy analysis between entrectinib trial and crizotinib real-world *ROS1* fusion -positive (*ROS1*+) NSCLC patients [abstract #2215]. Affiche présentée au World Conference on Lung Cancer (WCLC), 2019; 7 au 10 septembre 2019, Barcelone, Espagne.
- **Domblides C, Antoine M, Lavole A, et coll.** Crizotinib for *ROS1*-rearranged non-small cell lung cancer patients. Bull Cancer 2017;104(4):303-10.
- **Drilon A, Siena S, Ou SHI, et coll.** Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, *ROS1*, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov 2017;7(4):400-9.
- **Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et coll.** Entrectinib in *ROS1* fusion-positive non-small cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21(2):261-70.
- **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.
- **Joshi A, Pande N, Noronha V, et coll.** *ROS1* mutation non-small cell lung cancer-access to optimal treatment and outcomes. Ecancer medical science 2019;13:900.
- **Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, et coll.** Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. Clin Lung Cancer. 2017;18(4):388-395.e4.
- **Lin JJ, Ritterhouse LL, Ali SM, et coll.** *ROS1* Fusions Rarely Overlap with Other Oncogenic Drivers in Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2017;12(5):872-7.
- **Liu D, Offin M, Harnicar S, et coll.** Entrectinib: an orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of *NTRK*, *ROS1*, and *ALK* fusion-positive solid tumors. Ther Clin Risk Manag 2018;14:1247-52.
- **Michels S, Bartomeu M, Schildhaus HU, et coll.** Safety and efficacy in patients with advanced or metastatic *ROS1*-rearranged lung cancer (EUCROSS) : A European phase 2 clinical trial. J Thorac Oncol 2019; 14(7):126676
- **Norum J, Nieder C.** Tobacco smoking and cessation and PDL1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): a review of the literature. ESMO Open 2018;3(6): e000406.
- **Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et coll.** Crizotinib in *ROS1*-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014;371(21):1963-71.
- **Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et coll.** RET, *ROS1* and ALK fusions in lung cancer. Nat Med 2012;18(3):378-81.
- **Wu YL, Yang JCH, Kim DW et coll.** Phase II study of crizotinib in east asian patients with *ROS1*-positive advanced non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 36(14), 1405–1411 (2018).

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).

SPRAVATO^{MC}

Trouble dépressif majeur

Avis transmis au ministre en octobre 2020

Marque de commerce : Spravato

Dénomination commune : Eskétamine

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Solution pour administration intranasale

Teneur : 28 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Spravato^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du trouble dépressif majeur (TDM), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'eskétamine, énantiomère S de la kétamine, agit via la modulation du récepteur du glutamate et en antagonisant le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Ce médicament s'administre par voie intranasale (IN) et est indiqué « en association avec un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), pour le traitement du trouble dépressif majeur chez les adultes qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins deux traitements distincts par des antidépresseurs différents (chacun ayant été administré à une dose et pendant une durée adéquates) durant l'épisode dépressif modéré à sévère en cours ». Il s'agit de la première évaluation de Spravato^{MC} par l'INESSS, celle-ci ayant commencé avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La prévalence annuelle canadienne du TDM est de 4,7 % (Lam 2016). Au Canada, 21,7 % de ces patients ne répondraient pas au traitement à la suite de l'essai de deux antidépresseurs de classes différentes, alors qu'il s'agit de 13 % des patients au Québec (Rizvi 2014). Le suicide, une conséquence significative de la dépression, constituait la neuvième cause de décès au Canada en 2013 (Statistique Canada 2013). De plus, la dépression est la première cause d'invalidité mondiale selon l'étude *Global Burden of Disease Study* (IHME 2018).

Selon le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 5^e édition (DSM-5), le TDM se définit par la présence d'au moins cinq des symptômes suivants : l'humeur dépressive, la perte d'intérêt ou de plaisir,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 perte/gain de poids ou la diminution/augmentation de l'appétit, agitation ou ralentissement psychomoteur, la fatigue ou la perte d'énergie, le sentiment d'inutilité ou de culpabilité excessive/inappropriée, la diminution de la capacité de concentration ou de prise de décision ainsi que la présence d'idées suicidaires avec ou sans plan. De plus, au moins un des symptômes doit être l'humeur dépressive ou la perte d'intérêt ou de plaisir et les symptômes doivent être présents pendant au moins deux semaines.

Une réponse au traitement est définie par une diminution de 50 % des symptômes dépressifs par rapport au niveau initial, alors qu'une rémission correspond à l'absence de symptômes dépressifs. La réponse ou la rémission sont habituellement évaluées sur l'*Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD) ou la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS). Selon l'étude STAR*D (Rush 2006), après l'exposition à un, deux, trois, ou quatre alternatives thérapeutiques différentes, 36,8, 30,6, 13,7 et 13,0 % des patients atteindront les critères d'une rémission, respectivement. Ainsi, après le recours à quatre traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques usuels, c'est le tiers des patients qui souffrent toujours de symptômes significatifs et n'ont pas atteint la rémission (Rush).

Le choix d'un traitement pharmacologique repose avant tout sur les traitements antérieurs, la nature des symptômes, les comorbidités et les besoins de chaque patient. Pour les patients avec un TDM n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs, les combinaisons de traitement sont fréquentes. Il peut s'agir de la combinaison d'antidépresseurs, notamment un ISRS ou un ISRN combiné au bupropion, à la mirtazapine, à la trazodone ou à un antidépresseur tricyclique. Une autre stratégie est la combinaison d'un antidépresseur avec un antipsychotique atypique, notamment l'aripiprazole ou le brexpiprazole. La combinaison avec des stabilisateurs de l'humeur, tel le lithium, sera considérée plus tardivement dans l'algorithme de traitement en raison d'un profil d'innocuité moins favorable et de la nécessité d'avoir des dosages plasmatiques avec certaines molécules. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), la lamotrigine, la quétiapine XR, la lurasidone, le pramipexole, le modafinil, les psychostimulants, l'atomoxétine, la liothyronine et la buspirone peuvent aussi être utilisés pour le traitement de la dépression. Cependant, le profil d'innocuité, le risque d'interaction médicamenteuse, de même que les données d'efficacité font de ces médicaments des traitements de troisième intention ou plus (Kennedy 2016). Bien qu'il soit efficace, sa faible acceptabilité sociale et son profil d'innocuité font habituellement de l'électroconvulsivothérapie (ECT) un traitement de dernière intention, à l'exception des patients ayant un risque suicidaire important. Bien que dotée d'un profil d'innocuité favorable comparativement aux ECT et indiquée pour le traitement d'un TDM n'ayant pas répondu à au moins un antidépresseur, la stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) demeure peu accessible au Québec. La kétamine intraveineuse (IV) est aussi une option de dernière intention, particulièrement chez les patients ne pouvant recevoir des ECT pour des raisons médicales, n'y ayant pas accès ou les refusant. La kétamine IV est utilisée hors indication dans un contexte hospitalier.

Besoin de santé

Le TDM affecte les capacités psychologiques, physiques et sociales des patients qui en souffrent. Avec les traitements pharmacologiques actuels, environ le tiers des patients n'obtiennent pas de rémission après quatre traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques (Rush). Pour le TDM ne répondant pas à au moins deux traitements distincts d'antidépresseurs, un besoin important de nouvelles options thérapeutiques est présent, notamment avec les caractéristiques suivantes : de nouveaux mécanismes

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'action, une bonne efficacité sur l'ensemble des symptômes, une réponse plus rapide et un profil d'innocuité favorable ayant un impact moindre sur la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les études analysées, les études TRANSFORM-1 (Fedgchin 2019), TRANSFORM-2 (Popova 2019), TRANSFORM-3 (Ochs-Ross 2020), SUSTAIN-1 (Daly 2019) et SUSTAIN-2 (Wais 2020) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Études à court terme

Les études TRANSFORM-1, 2 et 3 ont un devis similaire. Il s'agit d'essais de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire, réalisés en double insu et ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'eskétagamine IN comparativement au placebo, lorsque combinés à un ISRS ou un ISRN. La répartition aléatoire est stratifiée pour le pays et la classe d'antidépresseur (ISRS contre ISRN).

Les études TRANSFORM-1 et 2 incluent des adultes âgés de 18 à 64 ans atteints d'un TDM sans caractéristique psychotique (récurrent ou *de novo* durant depuis deux ans ou plus) selon le DSM-5, n'ayant pas répondu à au moins un antidépresseur et au plus à cinq, ayant un résultat supérieur ou égal à 28 sur le MADRS et un résultat supérieur ou égal à 34 sur l'*Inventory of Depressive Symptomatology – Clinician Rating* (IDS-C₃₀). L'étude TRANSFORM-3 inclut des sujets âgés de 65 ans ou plus atteints d'un TDM sans caractéristique psychotique (récurrent ou *de novo* durant depuis plus de 2 ans) selon le DSM-5, n'ayant pas répondu à au moins un antidépresseur et au plus à huit, ayant un résultat supérieur ou égal à 24 sur le MADRS, un résultat supérieur ou égal à 31 sur l'IDS-C₃₀ et un résultat supérieur ou égal à 22 ou 25 selon le niveau d'éducation pour le *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Les sujets ayant des idées ou intentions homicides, des idées suicidaires dans les six derniers mois, des comportements suicidaires dans la dernière année, un trouble psychotique ou bipolaire, un trouble de personnalité (borderline, antisocial, histrionique, narcissique), un trouble lié à l'usage de substances, une hypertension non contrôlée ou une non-réponse aux ECT étaient exclus des études TRANSFORM.

Les études comprennent une phase d'observation de quatre semaines pendant laquelle l'échec à un antidépresseur est observé prospectivement, puis une phase de traitement de quatre semaines.

- Dans l'étude TRANSFORM-1, une dose d'eskétagamine de 56 mg est administrée au jour 1, puis les sujets reçoivent une dose fixe de 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine.
- Dans l'étude TRANSFORM-2, une dose d'eskétagamine de 56 mg est administrée au jour 1, puis les sujets reçoivent une dose flexible de 56 à 84 mg aux jours 4, 8, 11 et 15. Par la suite, la dose demeure stable jusqu'au jour 28 et est administrée 2 fois par semaine.
- Dans l'étude TRANSFORM-3, les sujets reçoivent 28 mg d'eskétagamine au jour 1, une dose de 28 à 56 mg au jour 4, puis une dose flexible de 28 à 84 mg aux jours 8, 11 et 15. La dose demeure ensuite stable jusqu'au jour 28 et s'administre 2 fois par semaine.
- Dans toutes les études, les sujets s'administrent une vaporisation d'eskétagamine ou du placebo toutes les cinq minutes jusqu'à l'administration complète de la dose. Les sujets reçoivent aussi un antidépresseur au choix de l'investigateur une fois par jour, soit la duloxétine, la venlafaxine XR, l'escitalopram ou la sertraline. Les antidépresseurs sont titrés jusqu'à la dose maximale tolérée, selon un schéma posologique prédéfini.

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

Le paramètre d'évaluation principal est le changement au MADRS sur 28 jours par rapport à la valeur initiale, en utilisant la méthode *Mixed Model Repeated Measure* (MMRM). Pour l'étude TRANSFORM-1, la dose de 56 mg est testée seulement si la dose de 84 mg est statistiquement significative pour le paramètre d'intérêt. Pour les études TRANSFORM-1 et 2, les paramètres d'évaluation secondaires clés sont la proportion de patients présentant une réponse au jour 2, qui se maintient jusqu'au jour 28, le changement par rapport à la valeur initiale du *Sheehan Disability Scale* (SDS) au jour 28 et le changement par rapport à la valeur initiale du *Patient Health Questionnaire – 9 items* (PHQ-9) au jour 28. Une analyse hiérarchisée est utilisée pour contrôler l'erreur alpha en raison de la multiplicité des analyses statistiques. Il n'y avait pas d'analyse hiérarchisée dans l'étude TRANSFORM-3.

Principaux résultats des études TRANSFORM (Fedgchin 2019, Popova 2019, Ochs-Ross 2020)

Études	Changement par rapport à la valeur initiale du MADRS ^a sur 28 jours		
	Différence des moyennes normalisée (IC95 %); valeur p		
	Eskétamine IN comparativement au placebo ^b		
	28 mg	56 mg	84 mg
TRANSFORM-1 (n = 346)	s. o.	-4,1 (-7,67 à -0,49) p = 0,027 ^c	-3,2 (-6,88 à 0,45) p = 0,088
TRANSFORM-2 (n = 227)	s. o.	-4,0 (-7,31 à -0,64) p = 0,020	
TRANSFORM-3 ^d (n = 138)	-3,6 (-7,20 à 0,07) p = 0,059		

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IN : Intranasal; s. o. : Sans objet.

a Questionnaire *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), échelle comprenant 10 items où chacun est évalué de 0 à 6; le score augmente avec la gravité des symptômes.

b Tous les sujets recevaient aussi un antidépresseur au choix de l'investigateur parmi les suivants : duloxétine, escitalopram, sertraline ou venlafaxine XR.

c Ce résultat n'est pas statistiquement significatif selon le plan d'analyse hiérarchisée.

d Chez une population de sujets âgés de 65 ans ou plus.

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

- Elles sont jugées de qualité méthodologique adéquate et d'un bon niveau de preuve. Elles incluent un nombre important de sujets. Il y a peu de pertes au suivi. Cependant, plusieurs amendements significatifs ont eu lieu, notamment pour l'étude TRANSFORM-3 dans laquelle le seuil du MADRS, de l'IDS-C₃₀ et le nombre d'essais antérieurs d'antidépresseurs ont été modifiés.
- Bien que des mesures d'atténuation aient été mises en place, notamment l'ajout d'amertume dans le placebo et la réalisation des MADRS par des évaluateurs indépendants, la perte de l'insu en raison des effets indésirables, principalement la dissociation, ne peut être exclue.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion, bien que stricts, sont jugés adéquats puisqu'ils s'apparentent aux critères d'autres études en dépression et qu'ils permettent de bien circonscrire une population atteinte d'un TDM modéré à sévère.
- Les sujets sont majoritairement des femmes qui ont eu un échec à un ou deux antidépresseurs. Seule une proportion de 30 à 41 % des sujets ont eu un échec à trois antidépresseurs ou plus. L'âge moyen est de 44 à 46 ans dans les études TRANSFORM-1 et 2, alors qu'il est de 70 ans dans l'étude TRANSFORM-3.
- Les caractéristiques de base des sujets sont bien réparties entre les groupes, à l'exception de l'étude TRANSFORM-1, dans laquelle les sujets du groupe eskétamine 84 mg semblent avoir une 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).

plus sévère, et de l'étude TRANSFORM-3, dans laquelle la durée de l'épisode en cours des sujets du groupe eskétamine est plus courte.

- La population de l'étude est somme toute représentative de celle traitée au Québec à l'intention de traitement étudiée, à l'exception de l'exclusion des patients ayant des comorbidités psychiatriques. Cependant, la place de l'eskétamine attribuée par les cliniciens dans l'algorithme de traitement du TDM diffère grandement de l'intention de traitement pour laquelle elle a été étudiée. En effet, ils positionnent l'eskétamine plus loin dans l'algorithme, soit comme une intention de traitement supplémentaire avant le recours à l'ECT.
- D'un point de vue éthique, la combinaison d'un ISRS ou d'un ISRN est adéquate puisqu'elle permet à tous les patients d'avoir au moins un traitement actif. Cependant, il aurait été intéressant d'utiliser l'eskétamine seule afin d'évaluer si la combinaison s'avère nécessaire. De plus, une comparaison entre l'eskétamine et un traitement utilisé en pratique clinique pour les patients plus sévèrement atteints (potentialisation avec un antipsychotique ou un stabilisateur de l'humeur, ajout d'un autre antidépresseur ou ECT) aurait été souhaitable.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent et repose sur une échelle validée. Cependant, la courte durée de l'étude est déplorée.
- Les sujets s'autoadministrent leur traitement en présence d'un professionnel de la santé, ce qui a pour effet d'optimiser l'observance. Cela est conforme à ce qui serait effectué en pratique clinique.
- L'utilisation d'un seuil de 12 points ou moins sur le MADRS pour la rémission, plutôt que 10 points ou moins comme défini dans la littérature, limite la comparaison des taux de rémission avec d'autres alternatives de traitement.

Efficacité

Pour l'étude TRANSFORM-2, la différence moyenne normalisée sur le MADRS entre l'eskétamine 56 à 84 mg et le placebo est statistiquement significative. Cette différence est également jugée cliniquement significative puisqu'elle est de plus de 3 points. Les analyses de sous-groupes du paramètre d'évaluation principal montrent que les patients ayant une maladie plus sévère, soit un nombre d'échecs aux traitements antérieurs plus élevé (≥ 3) ou un score SDS plus élevé, semblent mieux répondre à l'eskétamine. La petite taille d'échantillon de certains groupes limite toutefois l'interprétation des résultats. Pour les paramètres secondaires, la proportion de patients ayant répondu au jour 2 et dont la réponse se maintient jusqu'au jour 28 ne diffère pas entre les groupes (rapport de cotes [RC] 1,79; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] 0,57 à 5,67; $p = 0,321$). La séquence d'analyse hiérarchisée s'arrête et les autres paramètres sont considérés comme exploratoires. Le changement au jour 28 par rapport à la valeur initiale pour le SDS ou le PHQ-9 ne diffère pas entre les groupes. Le taux de réponse au jour 28, défini comme une diminution de 50 % des symptômes sur le MADRS, est de 69,3 % pour l'eskétamine comparativement à 52,0 % pour le placebo, alors que le taux de rémission, en utilisant un seuil de 12 points sur le MADRS, est de 52,5 % et 31,0 %, respectivement.

Pour l'étude TRANSFORM-1, la différence moyenne normalisée sur le MADRS entre l'eskétamine 84 mg et le placebo n'est pas statistiquement significative. La différence, entre l'eskétamine 56 mg et le placebo, ne peut être considérée comme statistiquement significative en raison du plan d'analyse statistique. La séquence d'analyse hiérarchisée s'arrête et les autres paramètres sont considérés comme exploratoires. Rappelons toutefois que l'ampleur des différences observées pour ce paramètre est similaire à celle observée dans l'étude TRANSFORM-2. Un nombre d'abandons plus élevé dans le groupe eskétamine 84 mg aurait affecté la puissance de l'étude selon le fabricant (19 contre 6 abandons). Les analyses 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).

sous-groupes pour le paramètre d'évaluation principal montrent que les patients plus jeunes ou ayant moins d'échecs au traitement répondent mieux à l'eskétagamine. Cela va à l'encontre des observations de l'étude TRANSFORM-2, dans laquelle les patients les plus malades répondaient mieux. Il n'y a pas de différence entre l'eskétagamine 84 mg ou l'eskétagamine 56 mg et le placebo pour la proportion de patients ayant répondu au jour 2 et dont la réponse se maintient jusqu'au jour 28 ainsi que pour le changement du SDS ou du PHQ-9 au jour 28 par rapport à la valeur initiale. Basé sur le MADRS, le taux de réponse au jour 28 est de 53,1, 54,1 et 38,9 % dans le groupe eskétagamine 84 mg, eskétagamine 56 mg et placebo, respectivement, alors que le taux de rémission, selon un seuil de 12 points, est de 38,8, 36,0 et 30,6 %.

Pour l'étude TRANSFORM-3, la différence moyenne normalisée sur le MADRS entre l'eskétagamine et le placebo n'est pas statistiquement significative. Il est possible que l'utilisation d'une dose initiale de 28 mg ait retardé le début d'action et que la courte durée de l'étude n'ait pas permis de voir la différence entre les traitements. Notons que l'ampleur de la différence sur l'échelle MADRS s'apparente à celle des études TRANSFORM-1 et 2. Dans les analyses de sous-groupes pour le paramètre d'évaluation principal, les patients plus jeunes semblent répondre mieux à l'eskétagamine que les patients plus âgés (65 à 74 ans contre 75 ans ou plus). Ce résultat doit être interprété avec prudence considérant la faible taille d'échantillon chez les patients de 75 ans ou plus (n = 17). Basé sur le MADRS, le taux de réponse au jour 28 est de 27,0 et 13,3 % pour l'eskétagamine et le placebo, respectivement, alors que le taux de rémission, selon un seuil de 12 points, est de 17,5 et 6,7 %.

Innocuité

Pour l'étude TRANSFORM-2, les principaux effets indésirables rapportés dans le groupe eskétagamine comparativement au groupe placebo, tous deux en association avec un antidépresseur oral, sont les suivants : la dissociation (26,1 % contre 3,7 %), les nausées (26,1 % contre 6,4 %), les vertiges (26,1 % contre 2,8 %), la dysgueusie (24,3 % contre 11,9 %), les étourdissements (20,9 % contre 4,6 %) et les céphalées (20,0 % contre 17,4 %). Selon le *Clinician-Administered Dissociative States Scale* (CADSS), les symptômes dissociatifs et les effets perceptuels transitoires atteignent leur pic à 40 minutes et se résolvent en 90 minutes. Selon le *Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation* (MOAA/S), la sédation débute environ 15 minutes après l'administration, atteint son pic en 30 à 45 minutes et se résout en 60 à 90 minutes. Une augmentation transitoire de la pression artérielle est également observée. Elle atteint son pic 40 minutes après la dose et se rétablit en 90 à 120 minutes. L'augmentation maximale moyenne de la pression artérielle entre les groupes eskétagamine et placebo était de 11,6 contre 5,0 mmHg pour la pression systolique et de 8,1 contre 4,5 mmHg pour la diastolique. Il n'y a pas de changement significatif à l'électrocardiogramme (ECG). Des idées suicidaires émergentes sont présentes chez 5,4 et 6,4 % des patients recevant l'eskétagamine et le placebo, respectivement.

Les effets indésirables rapportés dans les autres essais TRANSFORM sont similaires à ceux de TRANSFORM-2. La sévérité de certains effets indésirables semble liée à la dose d'eskétagamine; il y a eu plus de dissociations et de dissociations sévères dans le groupe eskétagamine 84 mg comparativement au groupe eskétagamine 56 mg dans l'étude TRANSFORM-1. Par ailleurs, les symptômes dissociatifs et les effets perceptuels transitoires sont d'une durée similaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus comparativement aux patients plus jeunes. Au cours de ces 3 essais, un décès a été rapporté chez un sujet du groupe eskétagamine, secondaire à un accident de la route, 28 heures postdose.

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

L'étude SUSTAIN-1 est un essai de phase III, multicentrique, dont la phase de maintien est à double insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'eskétagamine IN à celles du placebo, lorsque combiné à un ISRS ou un ISRN. Elle inclut 297 adultes, soit des nouveaux patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion des études TRANSFORM-1 ou 2 ou des patients ayant complété ces études. Les patients ayant complété ces essais doivent avoir obtenu une réponse, définie comme au moins 50 % d'amélioration des symptômes dépressifs selon le MADRS, et répondre encore aux critères d'inclusion et d'exclusion. Pour les nouveaux patients, il y a une phase d'observation de 4 semaines, pendant laquelle un échec à un antidépresseur est observé prospectivement, puis une phase d'induction de 4 semaines pendant laquelle ils reçoivent de l'eskétagamine 56 mg au jour 1, puis 56 à 84 mg 2 fois par semaine ainsi qu'un nouvel antidépresseur au choix de l'investigateur (duloxétine, venlafaxine XR, escitalopram ou sertraline) 1 fois par jour, selon un schéma posologique préspecifié. Pendant la phase d'optimisation de 12 semaines, tous les patients reçoivent l'eskétagamine 1 fois par semaine pendant 4 semaines, puis chaque semaine si le MADRS est supérieur ou égal à 12, ou chaque 2 semaines si le MADRS est inférieur à 12. La dose d'eskétagamine demeure la même que celle utilisée pendant la phase d'induction. Cette phase est en devis ouvert pour les nouveaux patients, mais en double insu pour les patients provenant des études TRANSFORM. La phase de maintien, d'une durée maximale de 48 semaines, inclut seulement les patients ayant obtenu une rémission ou une réponse à la fin de la phase d'optimisation. La rémission est définie comme un MADRS inférieur ou égal à 12 pour trois des quatre dernières semaines de la phase d'induction. La réponse est définie comme une diminution d'au moins 50 % du MADRS à la semaine 15 ou 16. Ces patients sont répartis aléatoirement pour poursuivre l'eskétagamine chaque semaine ou toutes les deux semaines, selon leur score au MADRS, ou pour recevoir le placebo. L'antidépresseur est poursuivi pour tous les patients.

Le paramètre d'évaluation principal est le délai de rechute chez les patients ayant atteint une rémission, alors que le délai de rechute chez les patients ayant atteint une réponse sans rémission est un paramètre d'évaluation secondaire. Une rechute est définie comme un MADRS supérieur ou égal à 22 lors de deux évaluations consécutives (séparées de 5 à 15 jours), une hospitalisation pour dépression, une tentative de suicide, un suicide ou tout autre événement cliniquement pertinent. Une analyse intermédiaire est prévue après 31 rechutes avec un seuil de signification bilatérale de 0,0097. L'analyse finale était prévue initialement après 84 rechutes avec un seuil de signification bilatéral de 0,046, mais elle fut réévaluée à 59 rechutes lors de l'analyse intermédiaire. Il n'y a aucune méthode mise en place pour tenir compte de la multiplicité des analyses.

Chez les patients ayant atteint la rémission, 24 patients (26,7 %) du groupe eskétagamine ont eu une rechute pendant la phase de maintien, comparativement à 39 patients (45,3 %) du groupe placebo. Le délai de rechute chez les patients ayant atteint une rémission est statistiquement plus long dans le groupe eskétagamine (rapport des risques instantanés [RRI] 0,49; IC95 % 0,29 à 0,84; $p = 0,03$). Une analyse *post hoc* utilisant un seuil inférieur ou égal à 10 points pour la rémission donne des résultats similaires à ceux de l'analyse principale (RRI 0,47; IC95 % 0,27 à 0,83; $p = 0,005$). Une autre analyse *post hoc*, selon la provenance des patients, montre une différence entre l'eskétagamine et le placebo concernant le délai de rechute pour les nouveaux patients (RRI 0,49; IC95 % 0,27 à 0,90), tandis qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes pour les patients provenant des études TRANSFORM-1 et 2 (RRI 0,45; IC95 % 0,17 à 1,18). Cela est préoccupant puisque le double insu a été maintenu pour toutes les phases lorsque les patients provenaient des études TRANSFORM, alors que les nouveaux patients étaient dans un devis ouvert pour

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 phases précédant la phase de maintien. Un biais de sélection ne peut donc être exclu. Notons aussi qu'il y a un déséquilibre du nombre de patients provenant de l'étude TRANSFORM-1 comparativement à l'étude TRANSFORM-2; puisque les schémas posologiques pour l'eskétagamine diffèrent, cela peut engendrer un biais de confusion.

Chez les patients ayant atteint une réponse sans rémission, 16 (25,8 %) du groupe eskétagamine ont eu une rechute, comparativement à 34 (57,6 %) du groupe placebo. Le délai de rechute est plus long dans le groupe eskétagamine (RRI 0,30; IC95 % 0,16 à 0,55; $p < 0,001$). Toutefois, au regard des caractéristiques de base des deux groupes, le nombre moyen de semaines de l'épisode en cours et le nombre d'antidépresseurs reçus varient de façon importante. Il est donc possible que la sévérité de la maladie des répondants diffère entre les groupes.

Pendant la phase de maintien, les principaux effets indésirables de l'eskétagamine, comparativement au placebo, sont la dysgueusie (27,0 % contre 6,9 %), les vertiges (25,0 % contre 5,5 %), la dissociation (23,0 % contre 0 %), la somnolence (21,1 % contre 2,1 %), les étourdissements (20,4 % contre 4,8 %), les céphalées (17,8 % contre 9,7 %), les nausées (16,4 % contre 0,7 %), la vision brouillée (15,8 % contre 0,7 %) et l'hypoesthésie orale (13,2 % contre 0 %). La perception des effets indésirables, un paramètre subjectif, peut être influencée par la perte de l'insu. Pendant la phase de maintien, il y a eu des effets indésirables qui ont mené au retrait de sept patients, soit quatre recevant de l'eskétagamine et trois recevant le placebo. Selon le CADSS, les symptômes dissociatifs et les effets perceptuels transitoires semblent s'atténuer dans le temps, contrairement à l'augmentation de la pression artérielle, qui persiste. Des idées suicidaires émergentes sont présentes chez 2,4 et 4,5 % des patients du groupe eskétagamine et placebo, respectivement. Il n'y a pas eu de décès.

Étude d'innocuité

L'étude SUSTAIN-2 est un essai de phase III, non comparatif, multicentrique et à devis ouvert, ayant pour but d'évaluer l'innocuité de l'eskétagamine IN lorsque combinée à un antidépresseur. Elle inclut 802 adultes, dont 111 sujets proviennent de l'étude TRANSFORM-3. Pour être inclus, les sujets devaient être âgés de 18 ans ou plus, avoir un TDM sans composante psychotique, avoir un échec à au moins deux antidépresseurs durant l'épisode en cours, avoir un score supérieur ou égal à 22 sur le MADRS. Les critères d'exclusion sont similaires à ceux des études TRANSFORM. Les sujets ayant complété l'étude TRANSFORM-3 sont inclus s'ils répondent aux mêmes critères d'inclusion et d'exclusion que les nouveaux sujets. Pour les nouveaux sujets, il y a une phase d'observation de quatre semaines pour documenter l'échec à un antidépresseur. La phase d'induction de quatre semaines inclut les nouveaux sujets et ceux n'ayant pas atteint une réponse au cours de l'étude TRANSFORM-3. Les sujets âgés de moins de 65 ans reçoivent l'eskétagamine 56 à 84 mg deux fois par semaine, alors que les patients de 65 ans ou plus reçoivent une dose de 28 à 84 mg deux fois par semaine. La phase d'optimisation et d'entretien, d'une durée maximale de 48 semaines, inclut seulement les répondants, provenant de la phase d'induction ou de l'étude TRANSFORM-3. L'eskétagamine est poursuivie à la même dose une fois par semaine pendant quatre semaines, puis chaque semaine ou toutes les deux semaines, selon que le MADRS est supérieur ou égal à 12 ou inférieur à 12, respectivement. Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité.

Pendant l'étude, les principaux effets indésirables sont les étourdissements (32,9 %), la dissociation (27,6 %), les nausées (25,1 %), les céphalées (24,9 %), la somnolence (16,7 %), la dysgueusie (11,8 %), l'hypoesthésie (11,8 %), les vertiges (11,0 %), les vomissements (10,8 %) et les infections virales des voies

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

respiratoires hautes (10,2 %). Des effets indésirables ont mené à l'arrêt de l'eskétamine chez 76 patients et l'arrêt de l'antidépresseur chez 33 patients. La durée de l'effet sur la pression artérielle, la sédation et les symptômes dissociatifs s'apparentent à celle observée dans les études TRANSFORM. Des idées suicidaires émergentes sont présentes chez 14,5 % des patients. Au cours de l'étude, huit patients ont eu des comportements suicidaires, dont un suicide. Il n'y a pas eu de cas de cystite interstitielle ou ulcéraire, effet indésirable à surveiller puisqu'il a été rapporté lors de l'utilisation prolongée de la kétamine. Rappelons que le devis ouvert peut influencer les paramètres subjectifs, dont l'innocuité.

Perspective du patient

Pendant son évaluation l'INESSS a reçu une lettre de l'association Revivre, organisme à but non lucratif s'adressant à toute personne touchée par les troubles anxieux, la dépression ou le trouble bipolaire.

La dépression a un impact significatif sur de nombreux aspects de la vie des personnes atteintes et de leurs proches aidants. L'association rappelle que la dépression peut affecter la capacité à maintenir un emploi, à répondre à ses obligations familiales et parentales ainsi qu'au maintien d'une vie sociale. Pour de nombreux patients, les multiples essais pharmacologiques et les effets indésirables ressentis diminuent la volonté de poursuivre leur traitement. L'eskétamine est une nouvelle option de traitement qu'il est important de rendre disponible pour ces patients.

Perspective du clinicien

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

L'altération du fonctionnement psychosocial et l'absence de réponse à plusieurs traitements pharmacologiques engendrent une détresse considérable chez les patients atteints d'un TDM. Les options thérapeutiques à cette intention de traitement incluent des combinaisons de médicaments ou l'usage de médicaments ayant un profil d'innocuité moins favorable, ce qui engendre un nombre souvent plus élevé d'effets indésirables. L'eskétamine a un mécanisme d'action différent des options actuellement remboursées. Bien que transitoires, les effets indésirables de l'eskétamine, dont la dissociation, la sédation et l'augmentation de la pression artérielle, nécessitent la mise en place d'une surveillance adéquate. Celle-ci fait d'ailleurs partie des exigences du programme de distribution contrôlée de Santé Canada.

Bien que l'eskétamine puisse être utilisée après un échec à deux antidépresseurs, les cliniciens la placent plus loin dans leur algorithme de traitement, principalement en raison des contraintes liées à son administration, comparativement aux traitements administrés par voie orale. Si la rTMS est accessible et non contre-indiquée, elle est une option de traitement à envisager avant l'usage de l'eskétamine. Cependant, les cliniciens jugent que l'accès à l'eskétamine serait plus facile que celui de la rTMS. De plus, l'eskétamine viendrait ajouter une intention de traitement avant les ECT et pourrait ainsi être utilisée chez les patients ayant une contre-indication, n'ayant pas accès aux ECT ou les refusant. Par son mode d'administration, l'acceptabilité sociale de l'eskétamine serait plus grande que celle des ECT ou de la rTMS. Puisque l'eskétamine est l'énantiomère de la kétamine, il est peu probable qu'un patient ayant eu un échec à un de ces traitements réponde à l'autre. Les cliniciens préfèrent l'usage de l'eskétamine à la kétamine IV, notamment pour la facilité d'administration et la qualité des données disponibles. Tout comme la kétamine, l'eskétamine est une drogue contrôlée à fort potentiel d'abus. Contrairement aux

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

ECT ou à la kétamine à dose supérieure à celle recommandée dans la monographie, l'eskétamine utilisée à dose thérapeutique ne semble pas affecter les fonctions cognitives.

Les cliniciens mentionnent aussi l'impact important d'un TDM sur les proches des patients et ils rappellent l'importance d'un soutien psychosocial adéquat en plus d'une thérapie médicamenteuse.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'eskétamine intranasale (IN), combinée à un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN), n'est pas démontrée pour le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) n'ayant pas répondu à deux traitements antidépresseurs adéquats durant l'épisode en cours.

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

Motifs de la position majoritaire

- Les données d'efficacité des études TRANSFORM-1, 2 et 3 sont inconsistantes. Seule l'étude TRANSFORM-2 montre une différence statistiquement significative concernant le changement par rapport à la valeur initiale du *Montgomery-Åsberg Depression Rating scale* (MADRS), entre l'eskétamine et le placebo, chez les patients recevant aussi un nouvel antidépresseur.
- Les données à long terme issues des études SUSTAIN-1 et 2 sont empreintes de biais méthodologiques qui rendent l'interprétation des données ardue. Des incertitudes demeurent sur l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'eskétamine.
- L'intention de traitement à laquelle les études ont été réalisées ne correspond pas à l'utilisation souhaitée en clinique, soit juste avant l'électroconvulsivothérapie. Par conséquent, l'extrapolation des données cliniques à une population plus sévèrement atteinte est hasardeuse. De plus, il n'y a pas de données comparatives entre l'eskétamine et un traitement actif utilisé en pratique clinique à cette intention de traitement.
- Bien que transitoires, les effets indésirables associés à l'eskétamine, tels que les troubles dissociatifs, la sédation et l'augmentation de la pression artérielle, sont suffisamment importants pour que Santé Canada ait exigé une surveillance pendant au moins deux heures suivant l'administration. De plus, le potentiel d'abus de ce médicament est préoccupant.
- Les études évaluées ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'effet de l'eskétamine sur la qualité de vie des patients.
- Un besoin de santé important est présent pour de nouvelles options thérapeutiques dans le traitement du TDM ne répondant pas aux premières intentions de traitement. Toutefois, les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure que l'eskétamine le comble adéquatement.

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

Motifs de la position minoritaire

- Bien que les résultats des études TRANSFORM soient inconsistants, l'ampleur de l'effet observé avec l'eskétamine par rapport au placebo, selon le MADRS, est similaire entre les études.
- Aux doses utilisées pour le TDM, l'innocuité de l'eskétamine semble similaire à celle de la kétamine intraveineuse. Les effets indésirables sont transitoires et font l'objet d'une surveillance post-administration.
- Le TDM a un impact significatif sur le fonctionnement psychosocial du patient et de ses proches aidants. L'eskétamine pourrait répondre au besoin de santé présent et serait une alternative de traitement socialement plus acceptable que l'électroconvulsivothérapie.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

En raison du potentiel d'abus ou de mésusage de l'eskétamine et de son profil d'innocuité, Santé Canada a exigé la mise en place d'un programme de distribution contrôlée pour ce médicament (Janssen 2020). Ce programme doit répondre notamment aux exigences suivantes :

- L'eskétamine n'est délivrée qu'aux centres de soins offrant aux patients la possibilité de s'autoadministrer le médicament sous la supervision directe d'un professionnel de la santé.
- Après l'administration, les patients doivent être surveillés par un professionnel de la santé pendant une période minimale de deux heures ou jusqu'à ce qu'il soit cliniquement stable.
- L'administration doit avoir lieu dans un établissement doté d'un équipement et de professionnels de la santé formés pour prendre en charge de manière appropriée les réactions des patients, notamment une réanimation cardiopulmonaire.

Au cours des présents travaux, l'INESSS a cerné des enjeux inhérents au programme nommé *Janssen Journey* mis en place par le fabricant pour satisfaire aux exigences de Santé Canada. Bien que ces enjeux n'aient pas eu de poids dans la délibération de la valeur thérapeutique de l'eskétamine, l'INESSS tient à informer le ministre de ses préoccupations et questionnements sur ce programme, car, le médicament étant commercialisé au Canada, il pourrait être prescrit notamment à des patients avec couverture privée. Une consultation a par ailleurs été effectuée auprès de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) à ce sujet. Les préoccupations suivantes étaient partagées par l'INESSS et l'OPQ :

- L'obligation pour les cliniciens de devoir suivre une formation du fabricant pour pouvoir prescrire ou distribuer un médicament va à l'encontre du libre exercice de la médecine ou de la pharmacie, lequel ne peut être régi par un fabricant, mais plutôt par un ordre professionnel.
- L'obligation que les patients soient inscrits au programme pour avoir accès au médicament est préoccupante et soulève des enjeux éthiques.
- Bien que tous les pharmaciens du Québec puissent distribuer Spravato^{MC} s'ils se conforment aux exigences du programme *Janssen Journey*, il est possible que la pharmacie qui dessert habituellement le patient ne se soit pas conformée, et que ce dernier doive se diriger vers une autre pharmacie. Cela soulève des enjeux de sécurité, car l'accès au dossier pharmacologique complet est nécessaire pour réaliser une prestation de soins pharmaceutiques de qualité.
- Le pharmacien qui exécute les ordonnances d'eskétamine doit effectuer la livraison du médicament directement au centre de soins.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, et coll.** Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2019;76(9):893-903.
- **Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, et coll.** Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;22(10):616-30.
- **Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).** Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle WA : IHME, 2018.
- **Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et coll.** Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3 pharmacological treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61(9):540-60.
- **Lam RW, McIntosh D, Wang J, et coll.** Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 1 disease burden and principles of care. *Can J Psychiatry* 2016;61(9):510-23.
- **Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, et coll.** Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020;28(2):121-41.
- **Popova V, Daly EJ, Trivedi M, et coll.** Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry* 2019;176(6):428-38.
- **Rizvi SJ, Grima E, Tan M, et coll.** Treatment-resistant depression in primary care across Canada. *Can J Psychiatry* 2014;59:349-57.
- **Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et coll.** Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163(11):1905-17.
- **Janssen Inc.** Spravato^{MC}. Monographie de produit. Toronto, Ontario : Janssen Inc; 2020 [En ligne. Page consultée le 14 septembre 2020] : https://www.janssen.com/canada/sites/www_janssen_com_canada/files/prod_files/live/spravato_cpmf.pdf
- **Statistique Canada.** Les dix principales causes de décès, 2013. Feuillet d'information sur la santé. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-625-x/2017001/article/14776-fra.htm>
- **Wajs E, Aluisio L, Holder R, et coll.** Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-Label study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry* 2020;81(3):19m12891.

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).

VENCLEXTA^{MC}

Leucémie lymphoïde chronique

Avis transmis au ministre en octobre 2020

Marque de commerce : Venclexta

Dénomination commune : Vénétoclax

Fabricant : AbbVie

Forme : Comprimé

Teneurs : 10 mg, 50 mg, 100 mg et trousse de départ : 10 mg (14 co.), 50 mg (7 co.) et 100 mg (21 co.)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication à Venclexta^{MC} sur les listes des médicaments, en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

Le vénétoclax s'administre en association avec l'obinutuzumab pendant six cycles de traitement, en débutant par une augmentation graduelle de la dose sur cinq semaines à partir du jour 22 du premier cycle. Il est à noter que l'obinutuzumab sera commencé au jour 1 du premier cycle. En vertu de la « Circulaire portant sur les responsabilités des établissements de santé en regard de la chimiothérapie contre le cancer » publiée le 26 juin 2000, l'indication reconnue proposée pour le vénétoclax sur la *Liste des médicaments – Établissements* est la suivante :

- ♦ en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique symptomatique, chez les personnes :
 - pour qui une chimiothérapie à base de fludarabine n'est pas indiquée en raison des résultats de la cytogénétique ou qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de traitement en association avec l'obinutuzumab est de 6 cycles.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 six cycles de traitement par l'association du vénétoclax et de l'obinutuzumab, étant donné que le traitement se poursuit avec le vénétoclax seul, l'indication reconnue pour le paiement proposée pour le vénétoclax sur les listes des médicaments est la suivante :

- ♦ en monothérapie, pour la poursuite du traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique, chez les personnes dont la maladie n'a pas progressé pendant un traitement de 6 cycles combinant le vénétoclax et l'obinutuzumab.

L'autorisation est donnée pour une durée maximale de 6 cycles.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le vénétoclax est un inhibiteur sélectif de la protéine B-cell lymphoma-2 (BCL-2), un médiateur clé de l'apoptose. Ce processus, qui permet l'élimination des cellules endommagées ou devenues inutiles, est contrôlé par les interactions entre protéines pro-apoptotique et pro-survie (dont fait partie BCL-2). L'altération de l'équilibre entre ces deux groupes de facteurs représente un mécanisme par lequel les cellules cancéreuses échappent à l'apoptose et acquièrent un avantage de survie. En se liant à BCL-2, le vénétoclax permet la libération des protéines pro-apoptotiques et le déclenchement de l'apoptose.

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 (anti-CD20), qui est notamment surexprimé à la surface des lymphocytes B des patients souffrant de LLC.

Le vénétoclax s'administre par voie orale et est notamment indiqué en association avec l'obinutuzumab « pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'ayant jamais été traités ». La demande du fabricant cible les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Venclexta^{MC} pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La LLC est un cancer hématologique impliquant les lymphocytes B, dont la progression est généralement lente. Le pronostic de survie peut varier d'un an à plus de 10 ans. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2019, au Québec, 1 500 nouveaux cas de LLC ont été diagnostiqués et que 780 décès ont été enregistrés. La LLC affecte une population généralement âgée et fréquemment atteinte de comorbidités. Seulement 10 % des patients ont moins de 55 ans (Eichhorst 2015) et l'âge médian au diagnostic est d'environ 72 ans. La majorité des patients ne présente aucun symptôme lorsqu'une prise de sang 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).

routine révèle une lymphocytose absolue menant à un diagnostic de LLC. En présence d'une maladie asymptomatique, un suivi clinique est privilégié, tandis qu'en présence d'une progression ou de l'apparition de symptômes tels que l'hypertrophie des ganglions lymphatiques, la fatigue et les sueurs nocturnes, un traitement est amorcé.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, qui a un potentiel curatif, est une option pouvant être considérée dans certains cas, mais elle s'adresse à un pourcentage limité de personnes. Ainsi, chez la majorité des patients, le traitement de la LLC demeure à visée palliative dans le but de prolonger la survie et de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie. L'âge, l'état de santé global, les comorbidités, la présence de facteurs de mauvais pronostic tels que la délétion au chromosome 17p (del17p) et IGVH (*immunoglobulin heavy chain variable region*) non muté, ainsi que la préférence des patients sont des éléments qui influencent le choix du traitement. Actuellement au Québec, la fludarabine en association avec le cyclophosphamide et le rituximab (FCR) représente une option de traitement en première intention pour les patients de moins de 65 ans qui ont un bon état de santé global, une fonction rénale adéquate et qui présentent une mutation des gènes IGHV. Chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine, l'ibrutinib (Imbruvica^{MC}), un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), constitue l'option thérapeutique privilégiée. Bien que d'autres alternatives de traitement soient disponibles en première intention, notamment le chlorambucil en association avec un anticorps monoclonal anti-CD20 (obinutuzumab ou rituximab), ces dernières ne sont que très peu ou pas utilisées en pratique clinique.

Besoin de santé

L'arrivée des inhibiteurs de BTK, plus particulièrement de l'ibrutinib, a changé l'évolution de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine, en allongeant considérablement la vie de ces derniers. Toutefois, l'ibrutinib est associé à certains effets indésirables tels que la douleur articulaire, les diarrhées et le rash à court terme, ainsi que l'hypertension artérielle et des problèmes cardiaques à plus long terme. En pratique clinique, la grande majorité des arrêts de traitement de l'ibrutinib sont liés aux saignements. Actuellement, il y a un besoin en première intention de traitement de la LLC pour de nouvelles molécules qui ont une efficacité supérieure à celle des traitements disponibles et qui entraînent des effets indésirables moins importants que l'ibrutinib.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude CLL14 (Fisher 2019), complétée par une mise à jour des données (Al-Sawaf 2020) ainsi que par une analyse de la qualité de vie (Al-Sawaf 2019), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée soumise par le fabricant.

Étude CLL14

L'étude CLL14 est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association vénétoclax/obinutuzumab, à celles de l'association obinutuzumab/chlorambucil. Elle a été réalisée sur 432 patients ayant eu un diagnostic de LLC et n'ayant reçu aucun traitement antérieur. Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus et avoir des comorbidités (clairance de la créatinine de moins de 70 ml/min ou un score de *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric* [CIRS-G] plus grand que 6). La répartition aléatoire a été effectuée par stratification

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 stade de Binet et la région géographique. Les patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir l'un des traitements suivants :

- L'obinutuzumab par voie intraveineuse aux jours 1 (100 mg), 2 (900 mg), 8 (1 000 mg), et 15 (1 000 mg) du cycle 1 et au jour 1 (1 000 mg) des cycles 2 à 6, en association avec le vénétoclax par voie orale débutant par une augmentation graduelle de la dose sur une période de cinq semaines à partir du jour 22 du cycle 1, de 20 à 400 mg, puis à une dose de 400 mg une fois par jour jusqu'à la fin du cycle 12.
- L'obinutuzumab par voie intraveineuse aux jours 1 (100 mg), 2 (900 mg), 8 (1 000 mg), et 15 (1 000 mg) du cycle 1 et au jour 1 (1 000 mg) des cycles 2 à 6, en association avec le chlorambucil par voie orale à la dose de 0,5 mg/kg aux jours 1 et 15 des cycles 1 à 12.

Il est à noter que chaque cycle est d'une durée de 28 jours.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par les investigateurs. Le seuil de signification statistique de cette analyse a été établi à 0,0009146. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les paramètres secondaires clés ont été testés selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats obtenus en intention de traiter, après un suivi médian de 28,1 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 CLL14 (Fisher 2019)

Paramètre d'évaluation	Vénétoclax/ obinutuzumab (n=216)	Chlorambucil/ obinutuzumab (n=216)	RRI (IC95%); valeur p
ANALYSE INTERMÉDIAIRE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 28,1 MOIS			
Survie médiane sans progression selon les investigateurs	Non atteinte	Non atteinte	0,35 (IC95% 0,23-0,53); p < 0,0001 ^{a,b}
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant	Non atteinte	Non atteinte	0,33 (IC95% 0,22-0,51); p < 0,0001 ^c
Taux de réponse complète selon les investigateurs 3 mois suivant la fin du traitement ^d	49,5 %	23,1 %	p < 0,0001 ^e
Taux de réponse objective selon les investigateurs 3 mois suivant la fin du traitement ^f	84,7 %	71,3 %	p = 0,0007 ^e
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	1,24 (IC95% 0,64-2,40); p = 0,52 ^g
Délai médian d'amorce d'un traitement subséquent	Non atteinte	Non atteinte	0,60 (IC95% 0,37-0,97) ^h
MISE À JOUR APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 39,6 MOIS			
Survie médiane sans progression selon les investigateurs	Non atteinte	35,6 mois	0,31 (IC95% 0,22-0,44); p < 0,0001 ^h
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	1,03 (IC95% 0,60-1,75); p = 0,92 ^h
Délai médian d'amorce d'un traitement subséquent	Non atteinte	Non atteinte	0,51 (IC95% 0,34-0,78) ^h

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

a Les résultats obtenus sont statistiquement significatifs, avec un seuil prédéfini de signification de 0,0009146.

b Cette valeur p provient de la monographie du produit (AbbVie).

c Les résultats obtenus sont statistiquement significatifs, avec un seuil prédéfini de signification de 0,0019.

d Pourcentage de patients ayant eu une réponse complète déterminée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL, Hallek 2008).

e Les résultats obtenus sont statistiquement significatifs, avec un seuil prédéfini de signification de 0,05.

f Pourcentage de patients ayant eu une réponse complète ou une réponse partielle déterminée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL, Hallek 2008).

g Les résultats obtenus sont non statistiquement significatifs, avec un seuil prédéfini de signification de 0,007.

h L'analyse statistique est exploratoire en raison d'une absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses.

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 peu pertinents. Il aurait été préférable d'inclure la présence ou non de la del17p comme facteur de stratification.
- L'étude comporte un nombre suffisant de patients et leurs caractéristiques initiales sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, mais la réponse au traitement a été évaluée par un comité indépendant selon des critères reconnus.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.

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

- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte de la LLC. Toutefois, aucune donnée évaluant la survie sans progression comme un paramètre prédictif de la survie globale n'a été relevée, dans le contexte de l'évaluation d'un inhibiteur de la BCL-2.
- Le plan statistique est jugé adéquat, avec un ajustement de la multiplicité des analyses pour les paramètres principal et secondaires.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 72 ans et environ 35 % des sujets étaient âgés de 75 ans ou plus. La plupart des sujets présentaient un indice de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 (environ 88 %).
- Il est à noter qu'environ 8 et 10 % des patients avaient une LLC avec une del17p ou une mutation TP53, respectivement. Par ailleurs, 60 % des patients présentaient un statut IGHV non muté. Les chimiothérapies ne sont pas recommandées actuellement chez ces trois populations, car elles sont peu efficaces. Or, le comparateur choisi dans l'étude CLL4 est une chimiothérapie. Les patients ayant une LLC avec del17p, IGHV non muté ou TP53 muté auraient dû être exclus de l'étude. Il est toutefois difficile de savoir si cela a pu avoir un impact sur les résultats.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie. Selon l'avis des experts consultés, le profil des sujets inclus dans cette étude correspond à celui des patients qui ne seraient pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine.
- L'association chlorambucil/obinutuzumab est jugée acceptable comme comparateur puisqu'elle était l'association privilégiée au moment de la réalisation de l'étude. La valeur thérapeutique de ce traitement a d'ailleurs été reconnue par l'INESSS ([INESSS 2015](#)). La portée de cette étude est toutefois limitée puisque dans le contexte québécois actuel, l'ibrutinib est le traitement le plus utilisé en première intention de la LLC.
- En ce qui a trait à la posologie du comparateur, le chlorambucil est administré durant 12 cycles dans l'étude, alors que ce sont plutôt 6 cycles qui sont administrés, lorsque ce traitement est utilisé en pratique. Cette durée de traitement prolongée pourrait notamment avoir un impact sur les résultats en augmentant l'efficacité, mais en désavantageant le profil d'innocuité du comparateur.

Efficacité

Les résultats obtenus lors de l'analyse intermédiaire démontrent que l'association vénétoclax/obinutuzumab prolonge de façon statistiquement et cliniquement significative la survie sans progression des patients en première intention de traitement de la LLC, comparativement à l'association chlorambucil/obinutuzumab. Bien que l'ampleur de la diminution du risque ne puisse être déterminée en raison du faible nombre d'événements survenus, la réduction de 65 % du risque de progression ou de décès est jugée cliniquement importante. L'évaluation de la survie sans progression selon le comité indépendant concorde avec celle des investigateurs. Il est à noter que la courbe de survie Kaplan-Meier du groupe comparateur diminue drastiquement au douzième mois, cela étant probablement lié à l'arrêt du chlorambucil.

Les résultats des analyses de sous-groupes prédéfinis suggèrent que les bénéfices sur la survie sans progression en faveur de l'association vénétoclax/obinutuzumab sont observés dans la majorité des sous-groupes évalués, y compris ceux des patients présentant un biomarqueur associé à un risque élevé de progression. Toutefois, le sous-groupe de patients ayant une LLC avec IGHV muté semble moins bien répondre à l'association vénétoclax/obinutuzumab (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,64 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).

intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] de 0,28 à 1,46) que ceux atteints d'une LLC avec IGHV non muté. Ces patients ont un meilleur pronostic, ce qui pourrait allonger le délai d'effet d'un traitement. Cette analyse demeure toutefois de nature exploratoire et ses résultats doivent être interprétés avec prudence, notamment en raison du faible nombre de sujets de ce sous-groupe ainsi que de l'absence de stratification pour ce facteur.

Quant aux taux de maladie résiduelle minimale (MRM) négative (périphérique ou de la moelle osseuse) trois mois suivant la fin du traitement, ils sont statistiquement plus importants avec l'association vénétoclax/obinutuzumab, que ce soit chez la population totale ou seulement chez les patients ayant eu une réponse complète. Toutefois, ce type d'évaluation ne semble actuellement pas fait au Québec, ce qui limite sa portée clinique. Les résultats de la réponse complète montrent que la différence de 26,4 % entre l'association vénétoclax/obinutuzumab et le comparateur est statistiquement significative. En outre, le taux de réponse objective est plus important avec cette association. Il est à noter que le taux de réponse complète avec le comparateur (23,1 %) est jugé élevé, comparativement à ce qui est observé dans d'autres études. Cela pourrait s'expliquer par la durée de traitement plus longue avec le chlorambucil. Enfin, le taux de réponse objective est aussi statistiquement significatif, en faveur de l'association vénétoclax/obinutuzumab.

En ce qui concerne la survie globale, le pourcentage de patients en vie est élevé et très peu d'événements ont été observés. Aucune différence entre les groupes n'a été observée. Des données à plus long terme sont nécessaires pour bien apprécier ce paramètre. L'administration de traitements subséquents pourrait cependant limiter l'interprétation des résultats de survie globale lors d'une analyse ultérieure.

Un paramètre jugé cliniquement intéressant est le délai d'amorce d'un traitement subséquent. Les résultats semblent montrer que l'association vénétoclax/obinutuzumab prolonge ce délai comparativement à l'association chlorambucil/obinutuzumab. L'analyse statistique de ce paramètre est toutefois exploratoire.

Innocuité

Quant à l'innocuité, l'effet indésirable de tous grades et de grade 3 ou 4 le plus fréquemment rapporté dans les deux groupes a été la neutropénie, observée chez plus de la moitié des patients. L'incidence d'effets indésirables de grade 3 ou 4 était similaire entre les associations vénétoclax/obinutuzumab et chlorambucil/obinutuzumab (78,8 % contre 76,6 %). Les neutropénies fébriles de grade 3 ou 4 ont été observées chez 5,2 et 3,7 % des patients, respectivement, et près de la moitié de ces patients ont eu recours à un facteur de stimulation des colonies de granulocytes. Les infections de grade 3 ou 4 étaient rapportées chez 17,5 et 15 % des sujets. Le syndrome de lyse tumorale a été rapporté chez trois patients du groupe vénétoclax/obinutuzumab, tous les cas étant survenus avant l'introduction du vénétoclax, et cinq patients du groupe comparateur. Parmi les effets indésirables d'intérêt survenus avec l'association vénétoclax/obinutuzumab, notons la fibrillation auriculaire (0,5 %) et l'hypertension de grade 3 ou plus (2,8 %). Le nombre de décès liés aux effets indésirables rapportés était plus élevé dans le groupe vénétoclax/obinutuzumab, soit 7,5 % contre 3,7 %. Les cancers secondaires ont été rapportés chez 13,7 et 10,3 % des patients, respectivement, principalement des carcinomes épidermoïdes cutanés et basocellulaires. Un suivi médian plus long est nécessaire afin de bien évaluer l'innocuité de l'association vénétoclax/obinutuzumab, surtout en ce qui a trait aux événements cardiaques, aux décès et aux cancers secondaires. Somme toute, la toxicité de l'association vénétoclax/obinutuzumab semble acceptable et les

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

effets indésirables observés peuvent être pris en charge. L'innocuité est jugée différente entre les deux groupes, c'est-à-dire que les effets indésirables désavantagent parfois l'une ou l'autre des thérapies, sans affecter la tolérance globale.

Données de qualité de vie

Des données sur les symptômes liés à la maladie et à la qualité de vie, issues de l'étude CLL14, ont été présentées sous la forme d'une affiche au congrès de l'American Society of Hematology en 2019 (Al-Sawaf). Les questionnaires utilisés, soit le MD Anderson Symptom Inventory (MDASI) et le Quality-of-Life Questionnaire Core module 30 (QLQ-C30), sont reconnus et validés. Le taux de participation était important : 100 % pour les deux questionnaires au début de l'étude et supérieur à 90 % durant le traitement dans les deux groupes. Les taux de participation ont légèrement baissé durant la période de suivi, mais sont demeurés supérieurs à 85 % dans les deux groupes jusqu'au mois 18 après l'arrêt du traitement. Globalement, il en ressort notamment que la qualité de vie des patients est comparable entre les deux groupes, les patients n'ayant signalé aucune détérioration des capacités fonctionnelles, de l'état de santé général ou de la qualité de vie durant le traitement et la période de suivi par rapport au début de l'étude, ni aucune augmentation du fardeau associé aux symptômes. Ainsi, l'association vénétoclax/obinutuzumab ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients, comparativement à l'association chlorambucil/obinutuzumab. Toutefois, la portée de cette analyse est limitée en raison du devis ouvert de l'étude.

Mise à jour des données de l'étude CLL14

La mise à jour de l'étude CLL14 (Al-Sawaf 2020) a été effectuée après un suivi médian de 39,6 mois. Il est à noter que les analyses statistiques effectuées sont exploratoires en raison de l'absence de mesure pour contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha). Les résultats de cette mise à jour montrent que la survie médiane sans progression n'est toujours pas atteinte dans le groupe vénétoclax/obinutuzumab et qu'elle est de 35,6 mois dans le groupe comparateur. Cette médiane est plus élevée que celle observée dans l'étude ELEVATE-TN (22,6 mois), l'étude de phase III qui évaluait l'efficacité et l'innocuité de l'acalabrutinib en association ou non avec l'obinutuzumab en comparaison de l'association chlorambucil/obinutuzumab (Sharman 2020). Cette différence pourrait s'expliquer par la durée plus longue de traitement avec le chlorambucil (12 cycles). Il est à noter que, contrairement à l'analyse principale, les résultats de l'analyse prédéfinie du sous-groupe selon le statut IGHV semble maintenant montrer une ampleur globalement homogène de l'effet du traitement sur la survie sans progression, en faveur de l'association vénétoclax/obinutuzumab, et ce, même dans le sous-groupe de patients avec IGHV muté (RRI de 0,33; IC95 % de 0,16 à 0,7). Le taux de MRM négative périphérique trois mois suivant la fin du traitement est toujours plus élevé avec l'association vénétoclax/obinutuzumab chez la population totale; les données chez les patients ayant eu une réponse complète ou pour le taux de MRM négative dans la moelle osseuse ne sont pas disponibles. Les résultats sur le délai d'amorce d'un traitement subséquent sont similaires à ceux de l'analyse principale (RRI de 0,51; IC95 % de 0,34 à 0,78). Bien que les médianes ne soient pas atteintes pour ce paramètre, le fait que seulement 4 % des patients du groupe vénétoclax/obinutuzumab ont reçu un traitement subséquent, comparativement à 20 % dans le groupe comparateur, est jugé cliniquement important.

Concernant l'innocuité, le risque de cancers secondaires semble être toujours augmenté avec l'association vénétoclax/obinutuzumab (17 % contre 10 %). Les cancers rapportés étaient surtout des tumeurs solides (poumons, colon, vessie, seins, prostate) ou des mélanomes. En raison du court suivi, une

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

pharmacovigilance post-commercialisation sera nécessaire pour mieux analyser s'il y a un lien de causalité entre le vénétoclax et l'incidence de cancers secondaires.

Méta-analyse en réseau

Dans le contexte québécois actuel, les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine en première intention de traitement de la LLC reçoivent principalement l'ibrutinib. En l'absence de données comparant directement ce traitement à l'association vénétoclax/obinutuzumab, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau non publiée comparant notamment ces deux thérapies. Le réseau inclut sept études, dont les données tirées de la mise à jour de l'étude CLL14 (Al-Sawaf 2020) et celles de l'étude RESONATE-2 (Barr 2018, Tedeschi 2019). L'état de santé des sujets a été caractérisé par *unfit* ou *fit*, selon des critères dérivés des lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ce qui est jugé adéquat. Selon les experts consultés, les patients à l'état de santé *unfit* correspondent à ceux qui ne seraient pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine. Les paramètres analysés sont la survie sans progression et la survie globale. L'hétérogénéité de l'effet du traitement a été évaluée à différents niveaux (entre les études et entre les différentes posologies des traitements du réseau) afin de déterminer s'il était approprié de regrouper les études; aucun seuil de signification statistique n'a toutefois été établi. Une analyse principale a été effectuée sur les sujets à l'état de santé *unfit*. Une analyse de sensibilité a aussi été réalisée en ajoutant au réseau deux études qui n'incluaient que des patients à l'état de santé *fit*.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la méta-analyse sont les suivants :

- La stratégie de recherche concernant le repérage des publications pertinentes semble appropriée; celles jugées d'intérêt ont été répertoriées.
- Il n'y a pas eu d'analyse systématique de la qualité des études incluses. Toutefois, puisque la plupart des études du réseau étaient à devis ouvert, le risque de biais de performance est probablement important dans ces études.
- La méthodologie et les analyses sont bien détaillées.
- Le choix des comparateurs et les études incluses sont pertinents.
- Les paramètres de survie sans progression et de survie globale sont jugés adéquats. L'évaluation avant un traitement subséquent aurait été intéressante, mais seulement deux études du réseau rapportaient les résultats pour ce paramètre.
- Pour l'analyse sur les sujets à l'état de santé *unfit*, l'hétérogénéité de certaines caractéristiques des patients est observée, soit en ce qui a trait au score CIRS et au statut cytogénétique (del17p, mutations dans les gènes TP53 et IGHV). Toutefois, selon les auteurs de la méta-analyse, les variations n'étaient pas assez importantes pour exclure des études du réseau.
- En ce qui a trait à l'analyse sur les patients à l'état de santé *unfit* ou *fit*, l'hétérogénéité était plus importante; elle est observée sur plusieurs caractéristiques : l'âge médian, la clairance de la créatinine, le statut de performance selon l'ECOG, le score CIRS et le statut cytogénétique. Cette analyse n'est donc pas retenue, car cela introduit trop d'hétérogénéité dans le réseau, d'autant plus que ce n'est pas la population concernée par l'indication demandée par le fabricant.
- Il est à noter qu'il y a une hétérogénéité en ce qui a trait aux doses utilisées de chlorambucil et aux durées médianes de suivi, notamment entre les études CLL14 et RESONATE-2; ces durées étaient de 39,6 et 60 mois, respectivement. Ces deux éléments ont pu affecter les résultats.
- L'innocuité n'a pas été 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).

L'analyse réalisée sur les sujets à l'état de santé *unfit* suggère notamment une efficacité supérieure de l'association vénétoclax/obinutuzumab, comparativement à l'ibrutinib, en ce qui a trait à la survie sans progression. Les résultats sur la survie globale ne permettent toutefois pas de distinguer l'efficacité de ces deux traitements, puisque les intervalles de crédibilité croisent le 1.

Il existe donc une incertitude importante quant à l'interprétation des résultats issus de cette méta-analyse en réseau, en raison des limites énoncées précédemment. De plus, il n'y a pas eu d'autres données répertoriées pour corroborer ou non cet avantage, à l'exception de la même analyse que celle soumise par le fabricant, mais effectuée avec des données sur un suivi médian similaire (environ 29 mois) dans les études CLL14 et RESONATE-2 (Davids novembre 2019, Davids décembre 2019). Cette analyse ne montrait pas de différence significative en faveur du vénétoclax/obinutuzumab pour la survie sans progression et la survie globale, en raison du large intervalle de confiance. Ainsi, d'après ces informations, l'INESSS n'a pas été en mesure de conclure avec certitude sur l'efficacité et l'innocuité comparatives entre l'association vénétoclax/obinutuzumab et l'ibrutinib.

Perspective du patient

Lors de l'évaluation du vénétoclax, l'INESSS a reçu une lettre conjointe de l'organisme de bienfaisance « Lymphome Canada » et du Groupe de défense des patients de la LLC.

Le Groupe de défense des patients de la LLC a effectué trois sondages auprès de patients atteints notamment de LLC, et de leurs proches aidants, provenant de huit pays, dont le Canada et les États-Unis. Les personnes atteintes de LLC font souvent état d'une fatigue importante, d'un manque d'énergie, de ganglions lymphatiques hypertrophiés, d'infections fréquentes et de sueurs nocturnes, ce qui affecte leurs capacités à travailler et à s'acquitter de leurs activités quotidiennes. Ces patients sont également souvent forcés d'interrompre leurs activités et de s'isoler socialement afin d'éviter les infections. De plus, les incertitudes quant à leur avenir engendrent fréquemment stress et dépression. Les patients mentionnent que les traitements actuels ne parviennent pas toujours à contrôler les symptômes de façon satisfaisante et qu'ils sont associés à de nombreux effets indésirables, notamment la fatigue, les nausées, la diarrhée et les infections. Un besoin existe pour un nouveau traitement d'efficacité supérieure, provoquant peu d'effets indésirables et offrant une meilleure qualité de vie.

Parmi les répondants, 33 ont reçu l'association vénétoclax/obinutuzumab. Ceux-ci ont noté que ce traitement a des effets secondaires, pour la plupart légers. Cette thérapie leur permet de retrouver une meilleure qualité de vie et de contribuer à la société.

Perspective du clinicien

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

Données cliniques

Bien que le comparateur de l'étude CLL14 ne corresponde pas à celui actuellement privilégié dans la pratique clinique au Québec, cette étude montre que l'association vénétoclax/obinutuzumab est une thérapie efficace pour le traitement en première intention de la LLC et qu'il présente un profil d'innocuité acceptable. Certains cliniciens ont mentionné qu'une prolongation de la survie sans progression et de la survie globale est un objectif intéressant pour une thérapie en LLC, mais il est aussi important de retarder

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 traitements subséquents et, donc, leur toxicité, surtout chez une population âgée. Ainsi, bien que l'analyse statistique du délai d'amorce d'un traitement subséquent soit exploratoire, les résultats obtenus pour ce paramètre avec l'association vénétoclax/obinutuzumab sont cliniquement pertinents. Les cliniciens soulignent aussi que l'augmentation du risque de cancers secondaires observés dans l'étude CLL4 les inquiète peu, puisque ce sont principalement les types de cancers qui se développent chez la population âgée atteinte de multiples comorbidités.

L'utilisation du vénétoclax, en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement de la LLC en première intention chez les patients non admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine, est tributaire de l'appréciation des cliniciens concernant son efficacité et son innocuité par rapport à l'ibrutinib. Les cliniciens soulignent qu'il est difficile de statuer sur l'efficacité comparative, d'autant plus que ces médicaments ont des mécanismes d'action différents; une comparaison directe permettrait de l'évaluer adéquatement. Pour ce qui est de l'innocuité, certains cliniciens estiment que les effets indésirables de l'association vénétoclax/obinutuzumab et de l'ibrutinib sont différents, sans qu'un profil soit considéré comme plus avantageux qu'un autre. Par conséquent, en l'absence d'une comparaison robuste entre ces traitements, il est trop tôt pour déterminer la séquence de traitement à privilégier.

Place dans l'arsenal thérapeutique

Par rapport à l'ibrutinib

L'ibrutinib est un traitement qui n'est pas toujours bien toléré par certains patients (fibrillation auriculaire, saignement, infections). De plus, c'est un traitement administré à long terme, ce qui ne satisfait pas de nombreux patients qui souhaitent un traitement de courte durée. De plus, certains patients présentant une contre-indication à l'ibrutinib, telles une valve métallique anticoagulée, des arythmies malignes mal contrôlées ou des coagulopathies. Ainsi, l'association vénétoclax/obinutuzumab serait un atout majeur, en raison de sa durée fixe et de son profil d'innocuité différent de l'ibrutinib.

Par rapport à l'association chlorambucil/obinutuzumab

Une thérapie de durée fixe est préférable pour des patients avec des conditions particulières (p. ex. autres comorbidités nécessitant une intervention). Actuellement, l'alternative est l'association chlorambucil/obinutuzumab, une thérapie venant avec son lot de complications. Ainsi, par sa durée fixe, son efficacité supérieure et son profil d'innocuité différent, l'association vénétoclax/obinutuzumab serait l'option thérapeutique à privilégier par rapport à l'association chlorambucil/obinutuzumab.

Ainsi, les cliniciens considèrent que l'association vénétoclax/obinutuzumab répondrait à des besoins non comblés pour certains patients atteints d'une LLC en première intention. Par ailleurs, elle permettra d'individualiser la thérapie en première intention de la LLC. En effet, ces cliniciens soulignent l'importance d'avoir un arsenal thérapeutique varié, en diversifiant les classes thérapeutiques. Enfin, ils mentionnent que, puisque la LLC est un cancer à évolution lente, la qualité de vie du patient est au centre des priorités. Le choix d'un traitement repose alors sur l'acceptabilité de celui-ci par le patient.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association vénétoclax/obinutuzumab, est démontrée pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine.

Motifs de la position unanime

- Après un suivi médian de 28,1 mois, le vénétoclax, en association avec l'obinutuzumab, améliore de façon statistiquement et cliniquement significative la survie sans progression des patients, en comparaison de l'association chlorambucil/obinutuzumab. L'association vénétoclax/obinutuzumab semble aussi retarder l'administration d'un traitement subséquent.
- Aucun gain de survie globale n'a pu être observé avec l'association vénétoclax/obinutuzumab par rapport à l'association chlorambucil/obinutuzumab.
- Bien que l'association chlorambucil/obinutuzumab ne corresponde pas à l'option de traitement actuellement privilégiée au Québec, les bénéfices cliniques de cette dernière ont été reconnus antérieurement par l'INESSS ([INESSS 2015](#)). Ainsi, l'association vénétoclax/obinutuzumab est considérée comme une thérapie efficace pour le traitement de la LLC en première intention.
- Bien que le profil d'innocuité soit jugé différent entre l'association vénétoclax/obinutuzumab et l'association chlorambucil/obinutuzumab, le fardeau apparaît globalement comparable.
- En l'absence d'une comparaison robuste entre l'association vénétoclax/obinutuzumab et l'ibrutinib, l'INESSS est d'avis qu'il est difficile de statuer sur l'efficacité comparative entre ces deux traitements. Quant à l'innocuité, elle est jugée différente à celle de l'ibrutinib, sans qu'elle affecte la tolérance globale.
- Le vénétoclax, en association avec l'obinutuzumab, représente une option de traitement supplémentaire pour le traitement de la LLC en première intention chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine, en raison de son mécanisme d'action différent de celui des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton, de son schéma posologique à durée fixe de 12 cycles et de son profil d'innocuité différent.

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

Les prix de vente garantis des comprimés de 10, 50 et 100 mg de vénétoclax sont respectivement de 6,80, 33,99 et 67,99 \$. Le coût de traitement par cycle de 28 jours, à raison d'une dose quotidienne à partir du jour 22 du cycle 1 (soit 20 mg pendant une semaine, puis 50 mg pendant une semaine, puis 100 mg pendant une semaine, puis 200 mg pendant une semaine, puis 400 mg par la suite), est de 95 \$ pour le cycle 1, 3 569 \$ pour le cycle 2 et 7 615 \$ pour les cycles 3 à 12. À ce coût s'ajoute celui de l'obinutuzumab pour les 6 premiers cycles, pour un coût de traitement total maximal de 15 922 \$ pour le cycle 1, 8 845 \$ pour le cycle 2 et 12 890 \$ pour les cycles 3 à 6. Pour les six premiers cycles, le coût par cycle est plus élevé que celui de l'ibrutinib (7 615 \$), alors que pour les cycles 7 à 12, lorsqu'administré seul, le coût par cycle du vénétoclax est identique à celui de l'ibrutinib. L'ibrutinib est donné jusqu'à ce que la maladie progresse ou qu'une toxicité inacceptable apparaisse, contrairement aux 12 cycles maximaux de l'association vénétoclax/obinutuzumab, à moins également qu'une progression ou apparition d'une toxicité

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

inacceptable surviennent avant. Il est donc généralement attendu que le coût de traitement du vénétoclax/obinutuzumab soit inférieur à celui de l'ibrutinib.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Celle-ci a notamment comme objectif d'évaluer l'efficacité du vénétoclax en association avec l'obinutuzumab, comparativement à l'association chlorambucil/obinutuzumab et à l'ibrutinib, pour le traitement de première intention de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée en trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude CLL14 et de la méta-analyse en réseau précitée. Les données d'efficacité sont extrapolées à l'aide de distributions paramétriques sur l'horizon temporel;
- retient des valeurs d'utilité provenant de la documentation scientifique (NICE 2015, Kosmas 2015). Des décrets d'utilité sont appliqués pour prendre en compte les effets indésirables;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés notamment les coûts d'acquisition des médicaments et de leur administration, de la prise en charge des effets indésirables, des suivis médicaux, des traitements subséquents ainsi que les coûts de fin de vie. De plus, des coûts indirects, soit les pertes de productivité des patients et des proches aidants, ainsi que certaines dépenses engagées par les patients, sont considérés.

Selon le fabricant, le vénétoclax, en combinaison avec l'obinutuzumab, est une stratégie jugée dominante par rapport à l'ibrutinib, c'est-à-dire générant plus d'années de vie pondérées par la qualité (QALY) et étant moins coûteuse. Selon les analyses de sensibilité effectuées, l'association évaluée serait, dans la très grande majorité des cas, une option dominante. La probabilité que le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est de 99 %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il estime que seul l'ibrutinib serait un comparateur pertinent compte tenu du fait qu'il s'agit du traitement le plus utilisé en pratique au Québec lorsque les patients ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine. Les autres traitements, notamment l'association chlorambucil/obinutuzumab, ne sont utilisés que chez une très faible proportion de patients. L'INESSS a par ailleurs relevé des éléments affectant l'estimation des résultats et il a apporté notamment les modifications suivantes :

- **Survie sans progression** : Les données de la méta-analyse en réseau font état d'une diminution du risque de progression ou de décès d'environ ■ % comparativement à l'ibrutinib. En raison de l'appréciation de cette méta-analyse en réseau ainsi que de données additionnelles, discutées antérieurement, l'INESSS juge ce bénéfice hautement incertain. Dans ce contexte, en l'absence de preuve de niveau élevé pour conclure à une supériorité ou même à un effet similaire, il préfère effectuer de multiples scénarios afin de prendre en compte l'incertitude sur ce paramètre important.
 - Scénario de référence (1a) : La différence d'efficacité entre ces deux traitements a été retirée et une survie sans progression similaire est présumée (RRI = 1,00).

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

- Scénario alternatif (1b) : Comme dans l’analyse de base du fabricant, la diminution du risque de ■ % provenant de la méta-analyse en réseau précitée est retenue afin de valoriser un bénéfice incrémental.
- Scénario alternatif (1c) : De manière similaire au scénario de référence, le bénéfice sur ce paramètre a été retiré (RRI = 1,00). De plus, un accroissement du risque de progression ou de décès de 5 % par année est présumé pour l’association vénétoclax/obinutuzumab, et ce, après les 12 premiers mois, ce qui correspond approximativement à la fin de l’administration du traitement. Cette augmentation a pour effet de le désavantager à plus long terme, comparativement à l’ibrutinib.
- Survie globale : Les données de la méta-analyse en réseau n’ont pas démontré de différence entre le vénétoclax/obinutuzumab et l’ibrutinib sur ce paramètre. De plus, les experts sont d’avis que l’évolution très lente de la pathologie et l’âge relativement avancé des patients rendent très difficile de valoriser une différence sur cet élément. Ainsi, la différence a été retirée dans l’analyse de l’INESSS et une survie globale similaire est donc présumée.
- Traitements subséquents : Le fabricant émet comme hypothèse que les patients recevant un traitement de vénétoclax/obinutuzumab en première intention recevraient, lors de la progression, l’association vénétoclax/rituximab (35 %) ou l’ibrutinib (65 %). Il a été jugé plus probable par les experts consultés que ces patients recevront plutôt un inhibiteur BTK, en très grande majorité. De plus, le délai d’amorce d’un traitement subséquent est extrapolé par le fabricant à partir des données de l’étude CLL14. Considérant l’impact important de ce paramètre sur les résultats, l’INESSS a retenu, en analyse de sensibilité, une extrapolation plus conservatrice pour le vénétoclax/obinutuzumab, celle-ci générant un délai inférieur.
- Horizon temporel : L’horizon temporel de 10 ans utilisé par le fabricant est jugé restreint afin de bien capturer tous les coûts et conséquences associés aux traitements. En effet, plus des deux tiers des patients sont encore en vie à la fin de l’analyse principale. Un horizon plus long (20 ans) a donc été retenu par l’INESSS.
- Valeurs d’utilité : Les valeurs d’utilité retenues par le fabricant, basées sur les données initialement recueillies par Kosmas, sont jugées acceptables. Malgré les limites de ces données, elles ont notamment été retenues lors de l’évaluation de l’obinutuzumab ([INESSS 2015](#)) et de l’acalabrutinib ([INESSS 2020](#)). L’INESSS a toutefois effectué une analyse de sensibilité, similaire à celle effectuée lors de l’évaluation de l’acalabrutinib, en utilisant la valeur d’utilité (0,83) pour l’état avant la progression, provenant de l’étude CLL14. De plus, en guise de valeur d’utilité pour l’état après la progression, la valeur de l’état avant la progression (0,748), retenue dans l’évaluation de l’association vénétoclax/rituximab en LLC réfractaire ou récidivante, a été utilisée ([INESSS 2019](#)), considérant qu’il s’agit d’un traitement de deuxième intention.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le vénétoclax en association avec l'obinutuzumab à l'ibrutinib pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine

Perspective sociétale	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie sans progression				
1a. Similaire	nd	0,11	-604 606	Option dominante ^b
1b. Supérieure	nd	0,25	-485 551	Option dominante ^b
1c. Similaire avec diminution après 12 mois	nd	0,10	-603 968	Option dominante ^b
2. Survie globale	0,00	0,13	-489 911	Option dominante ^b
3. Traitements subséquents				
3a. Ibrutinib après vénétoclax	nd	0,25	-488 507	Option dominante ^b
3b. Délai d'un traitement subséquent	nd	0,25	-477 543	Option dominante ^b
4. Horizon temporel	nd	0,58	-548 926	Option dominante ^b
5. Valeurs d'utilité	nd	0,30	-485 027	Option dominante ^b
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE				
1a+2+3a+4	0,00	~0,00	-922 304	Option moins coûteuse avec une différence marginale de bénéfices ^c
SCÉNARIO ALTERNATIF OPTIMISTE				
1b+2+3a+4+5	0,00	0,31	-556 084	Option dominante ^{b,c}
SCÉNARIO ALTERNATIF PESSIMISTE				
1c+2+3ab	0,00	-0,02	-621 152	Option moins coûteuse, mais avec des bénéfices légèrement inférieurs ^c
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de 100 % que le ratio soit ≤ 50 000 \$/QALY gagné.			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; nd : Non disponible; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

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

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

c La perspective de l'analyse a un impact faible sur les résultats, ceux-ci restent similaires selon une perspective du système public de soins de santé et de services sociaux (MSSS).

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le résultat de l'analyse pharmacoéconomique pour l'association vénétoclax/obinutuzumab, selon l'ensemble des scénarios effectués, fait état de coûts différentiels largement inférieurs qu'avec l'ibrutinib. En effet, bien que le coût d'acquisition de l'association vénétoclax/obinutuzumab soit initialement plus élevé, après environ 14 mois suivant le début d'un traitement, l'association vénétoclax/obinutuzumab devient une stratégie moins coûteuse que l'ibrutinib. Quant aux bénéfices supplémentaires, en fonction des hypothèses des différents scénarios, ils se situeraient entre -0,02 et 0,31 QALY, comparativement à l'ibrutinib. Par ailleurs, la probabilité que le RCUI soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné est de 100 %.

En fonction des résultats obtenus et du fait que l'efficacité de l'ibrutinib n'avait pas pu être évaluée en première intention de traitement des patients atteints de LLC ([INESSS 2017](#)), l'INESSS s'est interrogé sur l'efficacité relative de l'association vénétoclax/obinutuzumab par rapport à un traitement jugé efficient. Or, l'obinutuzumab en association avec le chlorambucil ([INESSS 2015](#)) a été considéré comme 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 efficace pour cette indication. L'INESSS a donc procédé à l'appréciation d'une analyse additionnelle soumise par le fabricant, comparant le vénétoclax/obinutuzumab au chlorambucil/obinutuzumab. À partir de cette analyse qui extrapole les données de l'étude CLL14, intègre un bénéfice incrémental sur la survie sans progression, ne retient aucune différence sur la survie globale et considère les mêmes modifications que celles effectuées pour l'analyse de référence de l'INESSS par rapport à l'ibrutinib, il apparaît que le vénétoclax/obinutuzumab serait une option dominante générant plus de QALY et moins de coûts que le chlorambucil/obinutuzumab.

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 ayant pour objectif d'évaluer l'effet de l'inscription du vénétoclax, en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement de première intention de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine, a été soumise par le fabricant. Cette analyse repose principalement sur des données épidémiologiques, diverses sources de la documentation scientifique et des rapports non publiés d'Onco-CAPPS de Drug Intelligence sur l'utilisation des médicaments en LLC. Les principales hypothèses retenues par le fabricant et l'INESSS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Prévalence de la LLC	0,0366 %	s. o.
Pourcentage de patients prévalents traités annuellement en première intention	%	s. o.
Incidence de la LLC	0,006 %	s. o.
Pourcentage de patients incidents traités lors du diagnostic	%	s. o.
Proportion de nouveaux cas de LLC, non admissibles à la fludarabine et traités en première intention par l'ibrutinib	s. o.	90 %
Nombre annuel de nouveaux patients traités à l'ibrutinib	s. o.	127 ^a
Pourcentage de patients couverts par la portion publique du RGAM du Québec ^b	%	81 %
Nombre de patients à traiter (sur 3 ans)	, et	174, 348 et 522 ^c
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché (en moyenne sur 3 ans) ^b		
▪ Fludarabine, cyclophosphamide et rituximab	%	s. o.
▪ Fludarabine et rituximab	%	s. o.
▪ Ibrutinib	%	90 %
▪ Chlorambucil et obinutuzumab	%	5 %
▪ Bendamustine et rituximab	%	s. o.
▪ Essais cliniques ou autres traitements non couverts	s. o.	5 %
Parts de marché du vénétoclax en association avec l'obinutuzumab (sur 3 ans)	et %	15, 30 et 30 %
Provenance de ces parts de marché (en moyenne sur 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).

- Fludarabine, cyclophosphamide et rituximab - Fludarabine et rituximab - Ibrutinib - Chlorambucil et obinutuzumab - Bendamustine et rituximab	% % % % %	s. o. s. o. 95 % 5 % s. o.
Intégration des patients dans l'analyse	Intégration instantanée en début d'année	Intégration graduelle des nouveaux patients
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen annuel de traitement par patient		
- Vénétoclax en association avec l'obinutuzumab - Fludarabine, cyclophosphamide et rituximab - Fludarabine et rituximab - Ibrutinib - Chlorambucil et obinutuzumab - Bendamustine et rituximab	\$ \$ \$ \$ \$ \$	115 307 \$^d s. o. s. o. 91 587 \$^d 41 252 \$^d s. o.

LLC : Leucémie lymphoïde chronique; RGAM : Régime général d'assurance médicaments; s. o. : Sans objet.

- Le nombre estimé se base sur la moyenne des nouveaux patients ayant commencé un traitement à l'ibrutinib en première intention du traitement de la LLC à partir des statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} juillet 2018 au 29 février 2020.
- Les valeurs du fabricant pour ces paramètres ont été calculées par l'INESSS à partir des données de son analyse.
- Le nombre de patients à traiter a été calculé à rebours, soit à partir de la proportion de nouveaux patients traités par l'ibrutinib et du taux de couverture par la portion publique du RGAM. De plus, les patients incidents d'une année sont considérés comme des patients prévalents l'année suivante; ils s'additionnent donc d'une année à l'autre.
- Les coûts sont ajustés afin de tenir compte du temps de traitement ou de la progression de la maladie, estimés à partir des données de Kaplan-Meier de l'étude CLL14. La survie sans progression du vénétoclax/obinutuzumab a été utilisée pour établir le coût de traitement à l'ibrutinib, selon l'hypothèse d'une survie sans progression équivalente dans les deux options. À noter que dans le cas du vénétoclax/obinutuzumab et du chlorambucil/obinutuzumab, il s'agit du coût pour la première année seulement, étant donné la durée maximale fixe de traitement.

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, une approche différente de celle du fabricant est retenue pour estimer le nombre de patients à traiter. Ainsi, il se base plutôt sur les moyennes mobiles par période de 12 mois, provenant des statistiques de facturation de la RAMQ concernant l'ibrutinib sur la période comprise entre le 1^{er} juillet 2018 et le 29 février 2020. Le nombre annuel de nouveaux patients ayant reçu l'ibrutinib en première intention du traitement de la LLC a ainsi été estimé à 127; celui-ci demeure relativement stable dans le temps. De plus, les patients incidents d'une année sont considérés comme des patients prévalents l'année suivante; ils sont donc cumulatifs. Finalement, des hypothèses différentes ont été intégrées et celles présentées ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats :

- Parts de marché du vénétoclax en association avec l'obinutuzumab : En raison de l'appréciation des données par les experts et de l'attrait de la durée maximale fixe et relativement courte de traitement, et donc de l'exposition réduite au traitement comparativement à l'ibrutinib, les parts de marché du fabricant ont été jugées sous-estimées. Celles-ci ont donc été rehaussées pour atteindre 30 % chez les nouveaux patients traités.
- Provenance de ses parts de marché : Contrairement à ce qu'expose le fabricant, il est estimé que l'association vénétoclax/obinutuzumab viendrait remplacer les traitements actuellement administrés, de manière similaire à leurs proportions respectives du marché, en excluant les

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

traitements à base de fludarabine. L'INESSS estime ainsi que la presque totalité des patients se voient actuellement prescrire de l'ibrutinib en première intention de traitement de la LLC; seulement quelques patients reçoivent l'association chlorambucil/obinutuzumab.

Une limite à l'analyse, autant celle du fabricant que celle de l'INESSS, est due à la durée de l'horizon temporel. En effet, l'analyse est d'une durée de trois ans, ce qui est court pour bien quantifier l'ampleur des économies qui pourraient être générées lorsque les nouveaux patients se verraient prescrire l'association vénétoclax/obinutuzumab à la place de l'ibrutinib. Il est estimé qu'une analyse sur un horizon temporel plus long aurait augmenté l'ampleur des économies.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Venclexta^{MC}, en association avec l'obinutuzumab, sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements ^a	650 849 \$	1 470 270 \$	1 661 134 \$	3 782 253 \$
Nombre de personnes	25	59	68	125 ^b
RAMQ ^c	306 364 \$	1 055 892 \$	1 660 656 \$	3 022 912 \$
Nombre de personnes	11	37	56	82 ^b
IMPACT NET				
Établissements	1 521 791 \$	3 287 691 \$	3 616 394 \$	8 425 876 \$
RAMQ ^d	-844 532 \$	-2 747 455 \$	-5 615 450 \$	-9 207 437 \$
Total	677 259 \$	540 236 \$	-1 999 056 \$	-781 561 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^e			-96 585 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^f			-1 039 441 \$

a Les estimations considèrent seulement le coût du vénétoclax.

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle l'administration de l'association vénétoclax/obinutuzumab se fait pour les six premiers cycles dans les établissements de santé et ensuite les patients poursuivent le vénétoclax seul en milieu communautaire, remboursé par la RAMQ ou une assurance privée, pour les six cycles suivants.

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

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

e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus faibles pour le vénétoclax/obinutuzumab (10, 20 et 20 % sur 3 ans) et de l'hypothèse voulant que l'ensemble des patients recevant actuellement du chlorambucil/obinutuzumab (5 %) recevrait le vénétoclax/obinutuzumab (les pourcentages de provenance des parts de marché seraient alors de 17,5 % pour le chlorambucil/obinutuzumab et de 82,5 % pour l'ibrutinib).

f Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus élevées pour le vénétoclax/obinutuzumab (20, 40 et 40 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'analyse fait état d'économies de 0,8 M\$ pour le budget du système public de soins de santé et de services sociaux, dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au vénétoclax en association avec l'obinutuzumab. Cela constituerait, sur trois ans, des coûts additionnels de 8,4 M\$ sur le budget des établissements de santé et des économies d'environ 9,2 M\$ sur le budget de la RAMQ. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 125 patients auraient commencé un traitement (comprenant six cycles en établissements de santé et six cycles suivants en pharmacien communautaire) avec l'association vénétoclax/obinutuzumab au cours de ces années. Parmi ces 125 patients, 82 auraient entamé la deuxième portion (cycles 7 à 12) 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).

pendant laquelle le vénétoclax est donné en monothérapie et remboursé par la portion publique du RGAM.

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 au vénétoclax, en association avec l'obinutuzumab, sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

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

Motifs de la position unanime

- L'association vénétoclax/obinutuzumab a une efficacité supérieure à celle de l'association chlorambucil/obinutuzumab, et un profil d'innocuité différent, avec une tolérance globalement similaire.
- En l'absence de données robustes évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'association vénétoclax/obinutuzumab par rapport à celles de l'ibrutinib, il est difficile de statuer sur l'efficacité comparative entre ces deux thérapies. En ce qui a trait au profil d'innocuité, il est jugé différent, mais avec un fardeau globalement comparable.
- L'association vénétoclax/obinutuzumab représente une option de traitement supplémentaire en première intention de traitement de la LLC chez les patients non admissibles à une chimiothérapie à base de fludarabine.
- Le vénétoclax, en association avec l'obinutuzumab, est une stratégie de traitement jugée efficiente comparativement à l'ibrutinib, sur la base des résultats de l'analyse coût-utilité. Il convient toutefois de rappeler que l'INESSS n'avait pas été en mesure d'évaluer l'efficience de l'ibrutinib pour cette indication ([INESSS 2017](#)). Il a donc apprécié l'analyse coût-utilité par rapport à l'association chlorambucil/obinutuzumab, un traitement jugé efficient ([INESSS 2015](#)). Sur la base de cette analyse additionnelle, il est estimé que le vénétoclax/obinutuzumab est aussi efficient que ce comparateur. L'INESSS en conclut que l'association vénétoclax/obinutuzumab est un traitement efficient pour l'indication évaluée.
- L'ajout d'une indication au vénétoclax, en association avec l'obinutuzumab, en première intention de traitement de la LLC engendrerait des coûts additionnels d'environ 8,4 M\$ pour le budget des établissements de santé et des économies d'environ 9,2 M\$ pour le budget de la RAMQ, pour des économies nettes de 0,8 M\$ pour le système de santé public. Les économies sont associées à la durée de traitement généralement inférieure comparativement à l'ibrutinib.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du vénétoclax, en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement de première intention de la LLC constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles pour l'ibrutinib et l'obinutuzumab. Un rabais ou une ristourne sur l'ibrutinib diminuerait l'efficacité de l'association vénétoclax/obinutuzumab. L'analyse d'impact budgétaire nette serait également défavorablement influencée.
- À partir de l'analyse d'impact budgétaire de l'INESSS, chaque baisse de 1 % du prix du vénétoclax augmenterait de 67 861 \$ les économies sur trois ans.

Gazyva^{MC}

En cohérence avec la recommandation d'inscrire le vénétoclax, en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement de première intention de la LLC, une indication reconnue devrait être ajoutée à l'obinutuzumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*. L'indication reconnue proposée est la suivante :

- ◆ en monothérapie jusqu'au jour 22 du cycle 1, puis en association avec le vénétoclax pour le traitement des personnes atteintes de leucémie lymphoïde chronique, selon l'indication reconnue pour le vénétoclax.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **AbbVie**. Monographie du Venclexta^{MC}. St-Laurent, Québec; révisée le 27 avril 2020.
- **Al-Sawaf O, Gentile B, Devine J, et coll.** Rapid Improvement of Patient-Reported Outcomes with Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients with Previously Untreated CLL and Coexisting Conditions: A Prospective Analysis from the CLL14 Trial. Abstract 4305. Affiche présentée lors du congrès de l'American Society of Hematology, 7 au 10 décembre 2019, Orlando, États-Unis. Disponible à : <https://doi.org/10.1182/blood-2019-126542>
- **Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M et coll.** Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1188-200.
- **Barr PM, Robak T, Owen C, et coll.** Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica* 2018;103(9):1502-10.
- **Dauids MS, Chatterjee A, Ravelo A, et coll.** Cost-effectiveness of a 12-month fixed duration of venetoclax in combination with obinutuzumab in first-line chronic lymphocytic leukemia in the United States. *Blood* novembre 2019;134(Supplement 1):4741.
- **Dauids MS, Chatterjee A, Ravelo A, et coll.** Cost-effectiveness of a 12-month fixed duration of venetoclax in combination with obinutuzumab in first-line chronic lymphocytic leukemia in the United States. Affiche présentée lors du congrès de l'American Society of Hematology, 7 au 10 décembre 2019, Orlando, États-Unis. Disponible à : <https://medically.roche.com/en/search/pdfviewer.ae162e38-a198-41d0-a488-118ee2866305.html>
- **Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et coll.** Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v78-84.
- **Fisher K, Al-Sawaf O, Bahlo J et coll.** Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2019; 380(23): 2225-36.
- **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et coll.** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446-56.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux**. Gazyva^{MC} – Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc: INESSS;2015. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2015/Gazyva_2015_06_CAV.pdf

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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.** Imbruvica^{MC} – Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc: INESSS;2017. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2017/Imbruvica_LLC_2017_02.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Venclexta^{MC} – Leucémie lymphoïde chronique. Québec. Qc: INESSS;2019. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Venclexta_2019_05.pdf
- **Kosmas CE, Shingler SL, Samantha K, et coll.** Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leuk Lymphoma* 2015;56(5):1320-6.
- **National Institute for Health and Care Excellence.** Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance. NICE;2015. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta343/resources/obinutuzumab-in-combination-with-chlorambucil-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82602606162373>
- **Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et coll.** Acalabrutinib With or Without Obinutuzumab Versus Chlorambucil and Obinutuzumab in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukaemia: The Randomised, Controlled, Phase 3 ELEVATE TN Trial. *Lancet* 2020;395(10232):1278-91.
- **Tedeschi A, Burger J, Barr PM, et coll.** Five-year follow-up of patients receiving ibrutinib for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. Présentation orale faite lors du congrès de l'European Hematology Association, 13 au 16 juin 2019, Amsterdam, Pays-Bas. Disponible à : https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hon.67_2629

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
ABBVIE	Venclexta	vénetoclax	Co.	10 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Ajout d'une indication reconnue Ajout d'une indication reconnue sur la Liste des médicaments – Établissements à Gazyva ^{MC}
ABBVIE	Venclexta	vénetoclax	Co.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Ajout d'une indication reconnue Ajout d'une indication reconnue sur la Liste des médicaments – Établissements à Gazyva ^{MC}
ABBVIE	Venclexta	vénetoclax	Co.	50 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Ajout d'une indication reconnue Ajout d'une indication reconnue sur la Liste des médicaments – Établissements à Gazyva ^{MC}
ABBVIE	Venclexta	vénetoclax	Trousse	10 mg (14 co.), 50 mg (7 co.) et 100 mg (21 co.)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajout d'une indication reconnue Ajout d'une indication reconnue sur la Liste des médicaments – Établissements à Gazyva ^{MC}
JANSS. INC	Spravato	eskétamine	Sol . Nas.	28 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
MERCK	Nexplanon	étonogestrel	Implant	68 mg	Inscription	Listes des médicaments
PFIZER	Ibrance	palbociclib	Co.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
PFIZER	Ibrance	palbociclib	Co.	125 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
PFIZER	Ibrance	palbociclib	Co.	75 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
ROCHE	Rozlytrek	entrectinib	Caps.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Modification d'une indication reconnue de Xalkori ^{MC} sur les listes des médicaments
ROCHE	Rozlytrek	entrectinib	Caps.	200 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Modification d'une indication reconnue de Xalkori ^{MC} sur les listes des médicaments

SEATTLEGEN Adcetris brentuximab védotine Pd. Perf. I.V. 50 mg

Avis transmis au ministre le 5 octobre 2020
Annexe I

Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements
	Médicament d'exception
	Atténuation du fardeau économique
	Ajout d'une indication reconnue sur la Liste des médicaments – Établissements

