

AVIS À LA MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS À LA MINISTRE EN AVRIL 2019

Date de transmission à la ministre de la Santé et des Services sociaux :
8 avril 2019

TABLE DES MATIÈRES

BOTOX ^{MC} – Migraine chronique	4
IBRANCE ^{MC} – Cancer du sein localement avancé ou métastatique	23
Faslodex ^{MC}	37
KEYTRUDA ^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules	39
KEYTRUDA ^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules (concordance)	57
NORDITROPIN ^{MC} NORDIFLEX ^{MC} – Syndrome de Turner	62
PIFELTRO ^{MC} ET DELSTRIGO ^{MC} – Infection par le VIH	69

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

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis à la ministre le 8 avril 2019

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

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^{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} 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

D^r Robert Maguire, médecin retraité du réseau de la santé et des services sociaux

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

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

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

Président

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

Vice-présidente

D^{re} Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Membres

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

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

M. Kristian Filion, professeur adjoint 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

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

M^e Thérèse Leroux, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

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

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

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

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

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

Spécialité des autres experts consultés : chirurgie, endocrinologie, hématologie oncologique, microbiologie-infectiologie, neurologie, oncologie médicale, pédiatrie, pharmacie, pneumologie et radio-oncologie.

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

BOTOX^{MC} – Migraine chronique

Avis transmis à la ministre en avril 2019

Marque de commerce : Botox

Dénomination commune : OnabotulinumtoxinA

Fabricant : Allergan

Forme : Poudre injectable intramusculaire

Teneurs : 50 U, 100 U et 200 U

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Botox^{MC} aux listes des médicaments, pour le traitement prophylactique de la migraine chronique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement prophylactique des céphalées chez les personnes ayant un diagnostic de migraine chronique établi selon les critères de l'International Headache Society :
 - en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins trois médicaments prophylactiques appropriés, parmi lesquels au moins un antidépresseur tricyclique, un anticonvulsivant et un antihypertenseur.

Dans la demande initiale, le médecin doit fournir les éléments suivants :

- le nombre de jours de céphalées par mois;
- le score obtenu au Headache Impact Test (HIT-6).

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 9 mois.

Dans les demandes de poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par une diminution :

- d'au moins 50 % du nombre de jours de céphalées par mois, par rapport à la valeur de base;
ou
- d'au moins 30 % du nombre de jours de céphalées par mois, accompagnée d'une amélioration de 5 points ou plus du score obtenu au HIT-6, par rapport à la valeur de base.

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

La durée maximale des autorisations subséquentes est de 12 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'onabotulinumtoxinA est un complexe de neurotoxine botulinique de type A qui bloque la conduction d'influx à la jonction neuromusculaire entraînant une paralysie musculaire localisée. Comme antinociceptif, il pourrait agir, notamment, en modulant la libération de neurotransmetteurs, ce qui réduit la sensibilisation périphérique et centrale survenant lors de migraine chronique. Il est indiqué, entre autres, pour « le traitement prophylactique des céphalées chez l'adulte atteint de migraine chronique (au moins 15 jours par mois de céphalées durant 4 heures ou plus) », indication pour laquelle il s'administre par voie intramusculaire péricrânienne. Actuellement, il figure à la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement de la dystonie cervicale, du blépharospasme, du strabisme et d'autres conditions graves de spasticité, ainsi que pour le traitement de l'hyperhidrose axillaire grave, selon certaines conditions. Il est inscrit également sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de l'incontinence urinaire causée par l'hyperactivité neurogène du détrusor chez certaines personnes. Il s'agit de la troisième évaluation de Botox^{MC} par l'INESSS pour le traitement prophylactique de la migraine chronique.

BREF HISTORIQUE

Juin 2012 [Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments-Valeur thérapeutique](#)

Octobre 2012 [Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments -Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Selon les données canadiennes les plus récentes, 8,4 % de la population serait atteinte de migraine (Ramage-Morin 2014). La prévalence de la migraine chronique au Canada n'est quant à elle pas rapportée, mais la prévalence mondiale serait de 1,4 à 2,2 % (Natoli 2010). De plus, chaque année, 2,5 % des patients migraineux développeraient la migraine chronique et les femmes et les adultes d'âge moyen en sont les plus souvent touchés (Buse 2012).

Selon l'*International Classification of Headache Disorders* (ICHD-III), la migraine chronique se définit par la présence de céphalées au moins 15 jours par mois pendant plus de 3 mois, dont au moins 8 jours de migraine (IHS 2018). Une migraine est une céphalée qui persiste pendant 4 à 72 heures, qui est accompagnée notamment de nausée, vomissement, photophobie ou phonophobie et d'au moins deux symptômes parmi les suivants : atteinte unilatérale, qualité pulsatile, douleur d'intensité modérée à sévère, aggravation lors d'activité physique. Un diagnostic de migraine est posé après cinq épisodes. Une cause fréquente de migraine chronique serait la surconsommation de médicaments tels les analgésiques.

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

De nombreux médicaments inscrits sur les listes peuvent être utilisés afin de prévenir la migraine, notamment certains anticonvulsivants, antidépresseurs et antihypertenseurs. Toutefois, à l'exception du topiramate (Topamax^{MC} et versions génériques), du propranolol (Inderal^{MC} et versions génériques) et du timolol (versions génériques), ces médicaments n'ont pas l'indication de Santé Canada pour traiter cette condition. Les traitements usuels sont, entre autres, l'amitriptyline (Elavil^{MC} et versions génériques), le topiramate, le propranolol et le divalproex de sodium (Epival^{MC} et versions génériques). Le topiramate est le traitement pharmacologique ayant la meilleure évidence clinique en migraine chronique. Les autres traitements ont des données limitées et leur utilisation est basée sur leur efficacité prophylactique dans les cas de migraine épisodique. Les crises aiguës de migraine chronique sont surtout traitées par des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des triptans.

Évaluations antérieures

Lors des évaluations précédentes, l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique de l'onabotulinumtoxinA dans le traitement prophylactique de la migraine chronique. Cette recommandation s'appuyait principalement sur l'évaluation des études PREEMPT 1 et 2 (Aurora 2010, Diener 2010) et leurs analyses combinées (Aurora 2011, Dodick 2010), des essais comparant l'efficacité et l'innocuité de l'onabotulinumtoxinA à celles d'un placebo. L'INESSS avait jugé que l'ampleur du bénéfice clinique de l'onabotulinumtoxinA sur la diminution des jours de céphalées était modeste comparativement à celle du placebo. De plus, les résultats de ces études ne permettaient pas de dégager de bénéfice clinique suffisant, tant sur le plan de la réduction de la consommation d'analgésiques que sur celui de la qualité de vie, de la fonctionnalité et du retour à la vie active. Finalement, il avait été jugé difficile d'apprécier le bénéfice clinique de l'onabotulinumtoxinA, faute de comparaison directe avec un traitement actif.

En réponse au premier avis de refus, le fabricant avait fourni des publications supplémentaires (Cady 2011, Mathew 2009). Les résultats de ces études pilotes comparant l'efficacité de l'onabotulinumtoxinA à celle du topiramate avaient été jugés trop incertains en raison de la faible qualité méthodologique de celles-ci, du nombre limité de sujets et des résultats variables d'une étude à l'autre.

Évaluation actuelle

Parmi les données analysées, les études PREEMPT 1 et 2 de même que leurs analyses combinées sont réexaminées. La publication de Blumenfeld (2018), l'ensemble des données issues de plusieurs études pragmatiques ainsi que l'étude FORWARD (manuscrit non publié, Rothrock 2017, Rothrock 2018) sont en outre considérées.

Études PREEMPT

Les études PREEMPT 1 et 2 sont des essais multicentriques de méthodologie similaire. Ils se déroulent en trois parties, soit une période d'observation de 28 jours, une phase à double insu et à répartition aléatoire de 24 semaines, au cours de laquelle l'onabotulinumtoxinA est comparé à un placebo, puis une phase ouverte de 32 semaines durant laquelle tous les patients reçoivent l'onabotulinumtoxinA. Les sujets admis sont atteints de migraine chronique selon les critères diagnostics établis par l'ICHD en 2004 et l'utilisation de médicaments pour soulager la douleur aiguë est permise pendant l'étude. Ceux-ci reçoivent l'onabotulinumtoxinA ou le placebo toutes les 12 semaines à raison de 155 unités (U) administrées par voie intramusculaire dans 31 sites fixes de 7 régions spécifiques des muscles de la tête

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

et du cou. À la discrétion de l'investigateur, 40 U supplémentaires pouvaient être administrées, pour un total de 195 U dans 39 sites.

Le paramètre d'évaluation principal dans PREEMPT 1 est la fréquence des épisodes de céphalées observée à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales. Cependant, l'étude PREEMPT 2 a été amendée pour modifier le paramètre d'évaluation principal de la variation du nombre de jours de céphalées durant la même période dans la population en intention de traiter (ITT). Les principaux résultats de l'analyse combinée des phases menées à double insu de PREEMPT 1 et 2 sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'analyse combinée des études PREEMPT 1 et 2 (Dodick 2010)

Paramètre d'évaluation ^a	OnabotulinumtoxinA n = 688	Placebo n = 696	Différence ou valeur p
Nombre de jours de céphalées	-8,4	-6,6	1,8 p < 0,001
Taux de réponse ^b	47,1 %	35,1 %	12 %
Score HIT-6 ^c	-4,8	-2,4	2,4
Score MSQ ^d			
Limitation des activités	17,0	8,6	8,4
Interruption des activités	13,1	6,4	6,7
Émotions	17,9	9,5	8,4

HIT-6 : Headache Impact Test 6-item; MSQ : Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire.

- a Variations moyennes durant la période de 28 jours prenant fin à la 24^e semaine de l'étude, comparativement aux valeurs obtenues durant la période d'observation de 28 jours.
- b Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de céphalées dans la période de 28 jours prenant fin à la 24^e semaine, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours.
- c Questionnaire d'évaluation de l'impact des migraines sur les capacités fonctionnelles et le bien-être des patients, constitué de 6 questions (niveau de fonctionnement social et cognitif, capacité à effectuer les activités usuelles dont le travail, douleur, vitalité et détresse psychologique). Le score total est compris entre 36 et 78. Plus le score est élevé, plus les céphalées ont un impact négatif.
- d Questionnaire d'évaluation de l'impact de la migraine sur la qualité de vie des patients. Il est constitué de 14 questions et évalue trois domaines (la limitation des activités, l'interruption des activités et les émotions). Le score de chaque domaine varie de 0 à 100, un score plus élevé indiquant une meilleure qualité de vie.

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

- Les résultats des études PREEMPT sont soutenus par un devis méthodologique de bonne qualité.
- Il est possible que le double insu n'ait pas été préservé, car les effets physiologiques de l'onabotulinumtoxinA sont rapidement perceptibles, tant par le patient que par l'investigateur, puisqu'il produit un relâchement des muscles.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées et ceux-ci sont globalement bien répartis entre les groupes. Les sujets sont âgés de 41 ans en moyenne, 86 % sont de sexe féminin, 65 % des personnes admises surconsomment des analgésiques et ont en moyenne 20 jours de céphalées par période de 28 jours. Selon les experts, il est difficile de sevrer les patients des médicaments dont ils abuseraient avant le passage à un traitement prophylactique. Leur inclusion dans l'étude reflète le contexte clinique actuel.
- On rapporte qu'environ 40 % de la population n'a pas fait l'essai d'un traitement prophylactique, ce qui diffère de la pratique clinique réelle.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui est traitée au Québec.

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

Comme lors des évaluations précédentes, il est difficile d'apprécier la signification clinique du résultat obtenu pour l'objectif principal. La différence de 1,8 jour en faveur de l'onabotulinumtoxinA est jugée modeste. Toutefois, un effet placebo non négligeable est présent dans cette étude. De plus, les études effectuées avec le topiramate contre placebo rapportent des résultats similaires (Dodick 2015). En ce qui concerne le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de 50 % du nombre de jours de céphalées, on observe, entre les traitements, une différence absolue de 12 % en faveur de l'onabotulinumtoxinA. Selon les experts consultés, il s'agit d'un paramètre d'évaluation pertinent et la proportion de patients atteignant ce niveau d'amélioration avec l'onabotulinumtoxinA (47 %) reflète ce qui est observé en pratique clinique. Il s'agit cependant d'un paramètre exploratoire de l'analyse combinée des études PREEMPT. En ce qui concerne l'effet des traitements sur la qualité de vie, il a été établi au préalable que pour le score obtenu au Headache Impact Test (HIT-6), la différence minimale cliniquement importante correspond à 2,3 points entre les deux traitements et à 5 points au sein d'un même groupe par rapport à valeur de base (Coeytaux 2006). À 24 semaines, on rapporte une différence de 2,4 points en faveur de l'onabotulinumtoxinA, différence qui, bien que modeste, est cliniquement significative. La diminution du score HIT-6 reflète également une diminution de l'intensité des migraines et cela est un objectif thérapeutique recherché par les patients. Les scores obtenus au Migraine-Specific Quality-of-life Questionnaire (MSQ), questionnaire validé évaluant l'impact de la migraine sur la qualité de vie des patients, ont également été évalués. Les différences obtenues entre les groupes ainsi qu'au sein d'un seul groupe sont cliniquement significatives (Cole 2009). Ces résultats, bien qu'exploratifs, appuient ceux du score HIT-6 et montrent une amélioration de la fonctionnalité et de la qualité de vie des patients recevant l'onabotulinumtoxinA.

En conclusion, les experts consultés sont d'avis que, bien que les patients traités à l'onabotulinumtoxinA aient une diminution modeste du nombre mensuel de jours de céphalées, cette baisse est combinée à une intensité moindre des céphalées et une meilleure fonctionnalité et qualité de vie, ce qui a été possiblement sous-estimé lors des évaluations antérieures.

En ce qui concerne l'innocuité, l'utilisation de l'onabotulinumtoxinA s'est traduite par un plus grand nombre d'effets indésirables liés au traitement, comparativement au placebo (29,4 % contre 12,7 %). Parmi les plus fréquents : douleur au cou (6,7 %), faiblesse musculaire (5,5 %) et ptose d'une paupière (3,3 %). Il y a toutefois peu d'effets indésirables graves liés à l'onabotulinumtoxinA (0,1 %).

Utilisation à long terme de l'onabotulinumtoxinA

L'étude COMPEL (Blumenfeld 2018) est une étude multicentrique, prospective, à devis ouvert et sans comparateur, d'une durée maximale de 108 semaines. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'onabotulinumtoxinA pour la prévention des céphalées liées à la migraine chronique. Les patients reçoivent de l'onabotulinumtoxinA selon le protocole PREEMPT, à raison de neuf doses maximum.

L'utilisation de nouveaux traitements prophylactiques pendant l'étude est permise selon certaines conditions, ce qui constitue un biais important. La population à l'étude ressemble à celle des études PREEMPT, ainsi qu'à celle de la pratique réelle. Les résultats obtenus, après deux cycles de traitement, sur la variation du nombre de jours de céphalées corroborent ceux de PREEMPT, soit une diminution de 7,4 jours. Cet effet se maintient dans le temps (-9,2 jours après 5 cycles de traitement et -10,7 jours

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

après 9 cycles de traitement). Il y a également une diminution cliniquement significative du score HIT-6 de 7,1 points à la fin de l'étude, par rapport à la valeur de base. Le profil d'innocuité est jugé favorable. Les données issues de cette étude appuient celles des études pivots, mais la faiblesse de la preuve limite leur interprétation. Elle fournit des données d'innocuité à long terme et suggère un bénéfice possible à poursuivre le traitement au-delà de 24 semaines.

Données en vie réelle

Plusieurs études effectuées dans un contexte d'utilisation en vie réelle ont été consultées, parmi lesquelles les références suivantes : Andreou 2018, Dominguez 2018, Khalil 2014, Matharu 2017. Malgré les limites méthodologiques associées à celles-ci, leurs résultats sont cohérents avec ceux des études PREEMPT. On observe, notamment, des réductions similaires du nombre mensuel de jours de céphalées, une proportion de répondants comparable et des améliorations cliniquement significatives de la fonctionnalité et de la qualité de vie des patients traités à l'onabotulinumtoxinA. De plus, selon les experts consultés, plusieurs de ces études ont été effectuées sur une population similaire à celle traitée en pratique, notamment des patients ayant eu un échec à au moins trois traitements prophylactiques pris par voie orale, ce qui suggère une efficacité de l'onabotulinumtoxinA dans ce sous-groupe. Finalement, ces études démontrent un profil d'innocuité sécuritaire à long terme. En conclusion, cet amalgame de données, issues de plusieurs contextes d'utilisation en vie réelle, renforce la confiance dans le caractère reproductible des résultats d'efficacité et d'innocuité observés dans les études cliniques lorsque l'onabotulinumtoxinA est employé.

Comparaison entre l'onabotulinumtoxinA et le topiramate

L'étude FORWARD est une étude pragmatique multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, d'une durée maximale de 36 semaines; elle vise à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'onabotulinumtoxinA à celles du topiramate pour la prévention des céphalées liées à la migraine chronique. L'utilisation de traitements prophylactiques concomitants est permise pendant l'étude, selon certaines conditions. Après une période d'observation de 28 jours, les patients reçoivent l'onabotulinumtoxinA toutes les 12 semaines à raison de 3 doses selon le protocole des études PREEMPT ou le topiramate aux doses recommandées de 25 à 50 mg 2 fois par jour. À la 12^e semaine de l'étude, les patients traités au topiramate peuvent changer de traitement et recevoir la toxine. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de céphalées à la semaine 32, par rapport aux valeurs initiales. Les principaux résultats sur la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude FORWARD (Rothrock 2017, Rothrock 2018, données non publiées)

Paramètre d'efficacité	OnabotulinumtoxinA n = 140	Topiramate n = 142	RC (IC95 %) ou différence (IC95 %), valeur p
Taux de réponse à la semaine 32 ^a	40 %	12 %	4,9 (2,7 à 9,1) ^b p < 0,001
Nombre de jours de céphalées ^c	■	■	■ ^d p < 0,001
Score HIT-6 ^e	■	■	■ ^d p < 0,001

HIT-6 : Headache Impact Test; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RC : Rapport de cotes.

- a Proportion de patients ayant une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de céphalées pendant la période de 28 jours prenant fin à la semaine 32, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours.
- b Rapport de cote.
- c Variation moyenne du nombre de jours dans la période de 28 jours prenant fin à la semaine 32 de l'étude, comparativement à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours.
- d Différence.
- e Variation moyenne du score HIT-6 à la semaine 30, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours. Questionnaire d'évaluation de l'impact des migraines sur les capacités fonctionnelles et le bien-être des patients, constitué de 6 questions (niveau de fonctionnement social et cognitif, capacité à effectuer les activités usuelles dont le travail, douleur, vitalité et détresse psychologique). Le score total est compris entre 36 et 78. Plus le score est élevé, plus les céphalées ont un impact négatif.

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

- Les résultats de l'étude sont soutenus par un devis méthodologique de faible qualité (devis ouvert, croisement unidirectionnel).
- Il y a plusieurs abandons. Un biais d'attrition est possible : seulement 20 % des patients recevant le topiramate ont poursuivi leur traitement jusqu'au bout, comparativement à 86 % de ceux ayant reçu de l'onabotulinumtoxinA. L'absence d'insu peut en partie expliquer cette différence, ainsi que la possibilité qu'avaient les patients traités au topiramate de recevoir la toxine. Parmi les patients ayant cessé le topiramate, 56 % ont reçu l'onabotulinumtoxinA [REDACTED]. Une efficacité résiduelle du topiramate ne peut être exclue, ce qui limite l'interprétation des résultats de l'étude.
- Les caractéristiques des patients ne sont pas bien détaillées, ce qui constitue une limite. Celles qui le sont sont bien réparties entre les groupes. Les sujets sont âgés de 41 ans en moyenne et 85 % sont de sexe féminin. Selon les experts consultés, la population à l'étude représente globalement celle qui est traitée en pratique clinique au Québec.

Les résultats obtenus semblent indiquer que les patients recevant l'onabotulinumtoxinA sont plus nombreux à obtenir une diminution de 50 % du nombre mensuel de jours de céphalées que ceux recevant le topiramate. Cependant, l'INESSS est d'avis que la validité de ce résultat est incertaine, notamment car plusieurs analyses de sensibilité ne sont pas parvenues à montrer de différence entre les groupes. Quant à la variation du nombre mensuel de jours de céphalées, une différence en faveur de l'onabotulinumtoxinA est également observée. Enfin, une différence cliniquement significative de [REDACTED] points entre les groupes en faveur de l'onabotulinumtoxinA est décelée en ce qui concerne la variation du score HIT-6 à la semaine 30. [REDACTED]

En raison du faible niveau de preuve et des limites

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

méthodologiques trop importantes, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficacité comparative de ces deux traitements.

En ce qui concerne l'innocuité, 17,3 % des patients ayant reçu de l'onabotulinumtoxinA rapportent au moins un effet indésirable lié au traitement, comparativement à 69,7 % de ceux ayant reçu le topiramate. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'onabotulinumtoxinA sont la sinusite (5,5 %) et la douleur cervicale (4,5 %) tandis que la paresthésie (31 %), le désordre cognitif (12,7 %), la fatigue (13,4 %), la nausée (13,4 %), la diminution de l'appétit (10,6 %), les étourdissements (12,7 %) et le trouble de l'attention (7,7 %) sont ceux notés avec le topiramate. De plus, 50,7 % des patients traités au topiramate ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable, comparativement à 3,6 % de ceux traités à l'onabotulinumtoxinA.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu quelques lettres de cliniciens, dont une lettre collective signée par 23 neurologues et approuvée par l'Association des neurologues du Québec.

Selon les neurologues traitant des patients atteints de migraine chronique, les traitements préventifs actuellement disponibles sont peu efficaces et sont souvent cessés à cause d'effets indésirables. De plus, seulement 20 % de leurs patients maintiennent leur traitement prophylactique après un an. Ces neurologues utilisent l'onabotulinumtoxinA depuis plusieurs années chez des patients ayant fait l'essai de quelques médicaments préventifs administrés par voie orale. Ils constatent que l'efficacité globale du traitement dépasserait celle observée dans les études cliniques. Ils font notamment état d'une amélioration de la qualité de vie, de la santé mentale et de la productivité au travail chez plusieurs patients, et cette efficacité persisterait dans le temps. Ils sont d'avis que les bienfaits cliniques du traitement ne peuvent être attribués qu'à un seul paramètre clinique, tel que la diminution du nombre mensuel de jours de céphalées, d'autant plus que celui-ci varie dans le temps. L'ensemble des paramètres devraient être considérés, notamment l'amélioration de la qualité de vie des patients et de leur fonctionnalité. Bien que le traitement soit généralement bien toléré, ils mentionnent que certains patients éprouvent de la douleur non négligeable lors des injections ce qui limiterait parfois la persistance thérapeutique. L'arrivée de l'onabotulinumtoxinA a donc permis aux cliniciens de proposer une option supplémentaire aux patients atteints de migraine chronique qui ne répondent pas à quelques essais de traitements prophylactiques pris par voie orale.

Cette perspective appuie notamment celle d'un consensus d'experts (Bendsten 2018). Ces experts européens sont d'avis que l'efficacité de l'onabotulinumtoxinA est possiblement similaire à celle du topiramate, mais avec un meilleur profil d'innocuité. Ils recommandent son utilisation après un essai adéquat de deux ou trois traitements prophylactiques oraux. Ils considèrent qu'une réduction d'au moins 30 % du nombre de jours de céphalées par mois après 2 ou 3 cycles de traitement est une réponse favorable au traitement. Ils recommandent de cesser le traitement lorsque les patients ont moins de 10 jours mensuels de céphalées pendant 3 mois consécutifs, tout en tenant compte de facteurs autres, dont l'intensité des migraines, l'invalidité et les préférences des patients.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu des lettres de deux associations de patients, soit Migraine Québec et Migraine Canada.

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

Pour ces patients, la migraine chronique représente un fardeau significativement plus lourd que la migraine épisodique et nuit aux activités, dont la « capacité de travailler, de s’acquitter des tâches de la vie quotidienne et d’entretenir des liens sociaux et familiaux ». Plusieurs patients ont dû consulter les urgences afin de soulager leurs migraines et certains ont développé de l’anxiété et de la dépression.

Migraine Canada rapporte les résultats d’un sondage réalisé à l’échelle du pays auprès de 597 personnes, dont 251 atteintes de migraine chronique. Parmi ces dernières, 85 % mentionnent qu’aucun traitement prophylactique n’a pu entraîner une réduction de plus de 50 % du nombre de jours de céphalées par mois et 65 % des patients ont essayé cinq traitements prophylactiques ou plus. De plus, 85 % des patients ont dû interrompre un traitement prophylactique à cause d’un effet indésirable. Dans l’ensemble, les 151 patients qui utilisent déjà l’onabotulinumtoxinA ont rapporté en tirer un éventail de bienfaits, dont une diminution des jours de céphalées, une amélioration de la qualité de vie et une diminution d’utilisation d’analgésiques, dont des opiacés. Certains patients ont pu retourner au travail et la majorité des patients tolèrent bien le traitement. Les patients souhaitent par-dessus tout atténuer leur douleur, poursuivre leurs activités de la vie personnelle et professionnelle et améliorer leur qualité de vie.

Besoin de santé

La migraine est un désordre neurologique incapacitant et fréquent et serait l’une des principales causes mondiales d’invalidité. Les patients atteints de migraine chronique vivent constamment dans la douleur et l’angoisse, ce qui limite leur capacité à effectuer des activités ou à travailler et mène ainsi à l’isolement social ainsi qu’à une faible qualité de vie. Il n’y a aucun traitement curatif pour la migraine chronique. L’utilisation des traitements préventifs actuels est basée principalement sur d’anciennes études de faible envergure qui incluaient, notamment, des patients atteints de migraine épisodique. Ces études semblent indiquer une efficacité modeste. En pratique, le choix du traitement se fait en fonction des caractéristiques, comorbidités et préférences des patients et l’effet observé serait similaire entre les molécules. La présence d’effets indésirables et le manque d’efficacité limitent l’adhésion thérapeutique. Des médicaments efficaces, bien tolérés et dont l’usage est appuyé par des études cliniques de bonne qualité méthodologique sont nécessaires afin de combler ce besoin de santé. L’onabotulinumtoxinA représente une option supplémentaire pour le traitement prophylactique de la migraine chronique et comblerait en partie ce besoin de santé jugé important.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l’évaluation des médicaments aux fins d’inscription sont majoritairement d’avis que l’onabotulinumtoxinA satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement prophylactique de la migraine chronique.

Motifs de la position majoritaire

- L’évaluation de l’efficacité de l’onabotulinumtoxinA doit reposer sur un ensemble de paramètres cliniques. Bien que la réduction du nombre de jours de céphalées par mois soit modeste par rapport au placebo, elle est combinée à une diminution significative de l’intensité des céphalées et à une amélioration significative de la qualité de vie des patients. Ces éléments représentent des objectifs importants en pratique clinique.
- Une proportion significative des patients des études PREEMPT a obtenu une diminution

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

d'au moins 50 % des jours de céphalées par mois par rapport aux valeurs initiales, ce qui représente également un objectif de traitement en pratique réelle.

- Les améliorations cliniquement significatives des scores obtenus au HIT-6 et au MSQ dans les études PREEMPT se traduisent par une amélioration de la qualité de vie et une meilleure fonctionnalité des patients.
- Les données issues d'un contexte d'utilisation de la vie réelle soutiennent celles observées dans les études PREEMPT.
- L'onabotulinumtoxinA a un profil d'innocuité favorable.
- Bien que plusieurs options thérapeutiques soient disponibles pour le traitement prophylactique de la migraine chronique, leur efficacité est modeste, leur profil d'innocuité parfois défavorable et basée sur l'expérience clinique, leur taux d'adhésion plutôt faible. L'onabotulinumtoxinA pourrait contribuer à combler une partie du besoin de santé considéré comme important.

Motifs de la position minoritaire

- L'onabotulinumtoxinA est d'efficacité modeste pour ce qui est de réduire le nombre de jours de céphalées.
- Les résultats des études PREEMPT ne permettent pas de dégager de bénéfice clinique suffisant, tant sur le plan de la réduction de la consommation d'analgésiques que sur celui de la réduction de l'absentéisme au travail. De plus, bien que la différence de variation du score HIT-6 soit significative entre les groupes à 24 semaines et en faveur de l'onabotulinumtoxinA, le score moyen demeure toutefois élevé.
- Presque 40 % des patients des études PREEMPT 1 et 2 n'ont pas préalablement essayé un traitement prophylactique oral, ce qui ne reflète pas la pratique réelle.
- Il est difficile de positionner l'onabotulinumtoxinA dans l'arsenal thérapeutique de la migraine chronique, vu le manque d'efficacité comparative issue d'études de bonne qualité méthodologique.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole de 200 U d'onabotulinumtoxinA est de 714 \$. Le coût d'un cycle de traitement de 12 semaines, à raison d'une administration unique de plusieurs injections totalisant 155 U à 195 U, est de 723 \$; à celui-ci s'ajoute celui des services professionnels des médecins pour la séance d'injections. Ce coût est supérieur à ceux des traitements médicamenteux usuels pour la prophylaxie de la migraine chronique, lesquels incluent notamment l'amitriptyline, le topiramate et le propranolol (31 \$ à 109 \$). Tous ces coûts tiennent compte de ceux des services professionnels du pharmacien ainsi que celui des pertes impliquées par les formats à usage unique.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel de l'onabotulinumtoxinA comparativement aux meilleurs soins de soutien et au topiramate, à partir notamment des résultats des études PREEMPT 1 et 2 ainsi que de l'étude FORWARD, respectivement. Toutefois, l'INESSS ne considère pas que les soins de soutien constituent un comparateur adéquat. En effet, les patients atteints de migraine chronique peuvent actuellement recevoir comme traitement prophylactique plusieurs agents actifs inscrits sur les listes. De plus, en l'absence d'une démonstration fiable d'un effet thérapeutique incrémental du

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

traitement à l'onabotulinumtoxinA par rapport au topiramate ou à tout autre comparateur pertinent, l'INESSS n'est pas en mesure de retenir cette étude coût-utilité.

Pour tenir compte des différences cliniques et économiques entre l'onabotulinumtoxinA et ses principaux comparateurs pour le traitement prophylactique de la migraine chronique, l'INESSS a réalisé une analyse coût-conséquences. Il retient pour comparateurs les deux options indiquées pour la prévention de la migraine ayant les plus grandes parts de marché, soit le topiramate et le propranolol. Ces parts ont été déterminées à partir des données de facturation de la RAMQ, entre le 1^{er} décembre 2017 et le 30 novembre 2018, en utilisant comme paramètre intermédiaire les patients consommant un minimum de 20 comprimés de triptans par période de 30 jours ou moins. Il retient également l'amitriptyline puisqu'il s'agit du traitement le plus utilisé, malgré l'absence d'une indication officielle de Santé Canada pour le traitement préventif de la migraine. L'analyse porte sur un horizon temporel d'un an. Le calcul des coûts annuels suppose une adhésion et une persistance de 100 % pour tous les traitements. Ainsi, ils ne tiennent pas compte des patients qui pourraient cesser le traitement initial, notamment en raison d'une inefficacité ou d'une intolérance, et migrer vers un autre traitement.

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

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant l'onabotulinumtoxinA au topiramate, au propranolol et à l'amitriptyline pour le traitement prophylactique de la migraine chronique (INESSS)

	OnabotulinumtoxinA (155 à 195 U toutes les 12 semaines)	Topiramate (100 mg par jour)	Propranolol (80 mg deux fois par jour)	Amitriptyline (25 mg par jour)
Parts de marché ^a	s. o.	26 %	20 %	54 %
Coût				
Coût de traitement annuel	4 549 \$	913 \$	554 \$	566 \$
Coût du médicament ^b	3 103 \$	355 \$	37 \$	29 \$
Coûts du circuit du médicament ^c	208 \$	140 \$	119 \$	119 \$
Coût d'administration ^d	340 \$	s. o.	s. o.	s. o.
Coût du suivi médical ^e	461 \$	215 \$	215 \$	215 \$
Perte de productivité ^f	437 \$	203 \$	203 \$	203 \$
En faveur des traitements comparateurs				
CONSÉQUENCE				
Efficacité	Aucune donnée comparative fiable			
	Pas d'avantage net reconnu pour l'onabotulinumtoxinA			
Comorbidité pour laquelle le traitement présente un avantage	s. o.	Épilepsie, trouble bipolaire, surpoids	Hypertension, angine	Dépression, insomnie
Innocuité	Douleur à l'injection persistant quelques semaines, légère faiblesse musculaire au cou	Trouble de concentration, difficulté d'accès lexical	Bradycardie, fatigue	Somnolence, prise de poids, mais généralement bien toléré à faible dose
	Aucune donnée comparative fiable			
	Pas d'avantage net reconnu pour l'onabotulinumtoxinA			
Administration	31 à 39 injections sous-cutanées péricrâniennes tous les 84 jours au bureau médical	Prise orale quotidienne	Prise orale quotidienne	Prise orale quotidienne
	Désavantage l'onabotulinumtoxinA			

s. o. : Sans objet.

a Les parts de marché présentées témoignent de la répartition entre ces trois molécules plutôt que par rapport à l'ensemble des traitements utilisés pour la prophylaxie de la migraine chronique.

b Ce coût inclut les pertes en médicament, le cas échéant.

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

d Ce coût tient compte d'un tarif d'injection de l'onabotulinumtoxinA (code 20145) tiré du Manuel de facturation à l'acte des médecins spécialistes (2018). Quatre séances d'injections par année sont considérées.

e Ce coût, qui tient compte d'une consultation par le neurologue (code 09127), est tiré du Manuel de facturation à l'acte des médecins spécialistes (2018). Une moyenne de 4,3 visites par année est considérée pour l'onabotulinumtoxinA, contre deux pour les traitements prophylactiques comparateurs (Blumenfeld 2010).

f Ce coût tient compte du salaire horaire moyen dans l'ensemble du Québec en 2018 (Statistique Canada) ainsi que de la perte d'une demi-journée de travail associée à chaque visite médicale.

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

Cette analyse comporte une limite : elle ne prend pas en considération tous les comparateurs possibles pour la prophylaxie de la migraine chronique. Toutefois, l'INESSS juge improbable que leur inclusion influence la conclusion de l'analyse. De plus, il émet les constats pharmacoéconomiques suivants :

- Le coût de l'onabotulinumtoxinA est nettement supérieur à celui des traitements comparateurs.
- En ce qui concerne l'efficacité et l'innocuité relatives, il est difficile de statuer sur celles-ci à partir des données disponibles. Toutefois, l'onabotulinumtoxinA présente un profil d'innocuité différent des autres agents, sans qu'il soit nécessairement considéré comme plus avantageux. Selon les experts consultés, les traitements sont actuellement prescrits en fonction des comorbidités du patient plutôt que des données suggérant la supériorité d'un produit sur un autre.
- Pour ce qui est du profil d'administration, l'onabotulinumtoxinA requiert un degré d'organisation des soins de santé plus élevé que ses comparateurs. Il demande notamment une formation du clinicien qui procédera aux injections et un aménagement du temps plus contraignant pour le patient.

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

La migraine chronique entraîne un fardeau pour la personne qui en est atteinte et pour son entourage. La maladie contraint les patients à restreindre leurs activités, à abandonner leur emploi ou à demeurer à la maison. Ces limitations ont des répercussions sur leur qualité de vie et un impact sur leurs proches. L'onabotulinumtoxinA pourrait augmenter les capacités et la productivité des patients atteints de migraine chronique. De plus, l'injection doit être effectuée par un médecin qualifié et il y a présentement peu d'injecteurs qualifiés à travers le Québec.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'une nouvelle indication reconnue à l'onabotulinumtoxinA pour le traitement prophylactique des migraines chroniques. Elle repose notamment sur des données de facturation tirées d'IQVIA Pharmastat^{MC}, des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de personnes atteintes de migraine chronique diagnostiquée ^a	■	10 276
Proportion de personnes ayant essayé au moins un traitement prophylactique	■ %	100 %
Proportion de personnes ayant essayé au moins trois traitements prophylactiques	Seulement en analyse exploratoire	35 %
Nombre de personnes admissibles à l'onabotulinumtoxinA (3 ans)	■, ■, ■	3 146, 3 113, 3 081 ^b
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché des comparateurs	■ : ■ % ■ : ■ % ■ : ■ % ■ : ■ % ■ : ■ % ■ : ■ %	Principaux comparateurs : Amitriptyline : 28 % Prégabaline : 17 % Propranolol : 10 % Topiramate : 13 % Autres ^c : 32 %
Parts de marché attendues de l'onabotulinumtoxinA (3 ans)	■ %, ■ %, ■ %	60 %, 70 %, 80 %
Provenance des parts de marché	■	Patients sous prophylaxie (80 %) : Proportionnelle au marché des comparateurs Patients sans prophylaxie (20 %) :
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Coût moyen pondéré des comparateurs par 84 jours	■ \$	250 \$
Proportion de répondants à l'onabotulinumtoxinA	■ %	57 %
Dose d'onabotulinumtoxinA par administration	■ U	155 à 195 U (une fiole de 200 U)
Coût de traitement annuel pour un répondant à l'onabotulinumtoxinA	■ \$	3 294 \$
Coût de traitement annuel pour un non-répondant à l'onabotulinumtoxinA ^d	■ \$	2 342 \$

s. o. : Sans objet

a Nombre estimé selon une approche épidémiologique retenant uniquement les bénéficiaires de la RAMQ. La prévalence de la migraine chronique correspondrait à environ 1,4 et ■ % des patients atteints seraient diagnostiqués.

b Ces nombres excluent les personnes qui auraient reçu l'onabotulinumtoxinA par le biais de la mesure du patient d'exception, lesquelles sont estimées à 451, 516 et 581, respectivement, pour les trois années.

c Les autres comparateurs ayant contribué au coût moyen pondéré du marché, selon leurs parts respectives, sont le candésartan, le divalproex de sodium, la gabapentine, le nadolol, la nortriptyline et le timolol.

d Le fabricant considère qu'un non-répondant recevrait le traitement pendant ■ mois. Les analyses de l'INESSS, en vertu du critère proposé, considèrent un traitement d'une durée de 9 mois.

Ainsi, le fabricant estime que, pour permettre le traitement de ■ patients, des coûts additionnels de ■ \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'onabotulinumtoxinA pour le traitement prophylactique de la migraine chronique. Le fabricant a également effectué une analyse exploratoire pour les patients ayant eu trois échecs à des

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

prophylaxies. Son analyse considère que cette population concerne ■ % des patients et que les parts de marché de l'onabotulinumtoxinA seraient ■ dans cette sous-population. Ce scénario estime des coûts de ■ \$.

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

- Proportion de personnes ayant fait l'essai d'au moins un traitement prophylactique : Le fabricant s'appuie sur un sondage de la population américaine (Bigal 2008) pour estimer que ■ % des patients atteints d'une migraine chronique essaient minimalement une prophylaxie. Selon les experts consultés, la totalité des patients atteints de migraine chronique essaieront au moins un traitement prophylactique. L'INESSS retient cet argument, ce qui a pour effet d'augmenter significativement l'impact budgétaire estimé.
- Parts de marché attendues de l'onabotulinumtoxinA : Les parts de marché considérées par le fabricant s'appliquent à tous les patients atteints de migraine chronique. En raison du marché plus ciblé retenu par l'INESSS, à savoir chez les patients ayant fait l'essai de trois prophylaxies, les parts de marché de l'onabotulinumtoxinA ont été revues à la hausse. De plus, l'INESSS émet l'hypothèse selon laquelle une minorité (20 %) des parts de la toxine proviendrait des patients qui, à la suite de l'échec de trois thérapies prophylactiques préalables, ne reçoivent aucun traitement.
- Coût moyen pondéré des comparateurs : Le fabricant a choisi un ensemble de comparateurs basés sur l'étude PREEMPT. L'INESSS a retenu ces comparateurs et en a ajouté d'autres, selon les lignes directrices (*Canadian Headache Society 2012* et autres) et ses échanges avec les experts consultés. De plus, il a considéré des doses moyennes quotidiennes légèrement plus basses que celles du fabricant, lesquelles ont également été validées par les experts. Dans l'ensemble toutefois, le coût moyen estimé des comparateurs est plus élevé que celui du fabricant. Cela a un effet à la baisse sur l'impact budgétaire estimé.
- Proportion de répondants à l'onabotulinumtoxinA : Le fabricant quantifie la proportion de répondants à partir des résultats de l'analyse combinée des études PREEMPT 1 et 2 pour le sous-groupe de patients obtenant une réduction de ■. L'INESSS quantifie plutôt la proportion de répondants à partir des résultats pour le sous-groupe de patients obtenant une réduction de 30 % des jours de céphalées après 6 mois, comme rapporté dans le rapport pharmacoéconomique de l'évaluation de 2013 l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Bien que cette approche soit jugée plus conservatrice, le critère proposé pour le paiement prévoit également que certains patients peuvent poursuivre leur traitement seulement lorsqu'il y a une réduction de 50 % des jours de céphalées; cela a donc été testé en analyse de sensibilité.
- Coût de traitement annuel à l'onabotulinumtoxinA : L'INESSS a retenu que, en raison du format à usage unique des fioles d'onabotulinumtoxinA, une fiole de 200 U était requise pour chaque administration. De plus, le fabricant considère que les non-répondants au traitement le recevront pendant ■ seulement, alors que l'INESSS retient plutôt neuf mois, conformément au critère de remboursement proposé. Cela a pour effet d'augmenter significativement l'impact budgétaire estimé.

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

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

- Le critère reconnu pour le paiement permet également à des patients d'avoir accès à l'onabotulinumtoxinA en cas de contre-indications aux autres agents. Cela fait qu'ils n'auront pas nécessairement tous tenté trois agents. La taille de la population traitée pourrait donc être plus grande, ce qui augmenterait l'impact budgétaire estimé.
- L'analyse ne tient pas compte du fait que les patients peuvent parfois maintenir leur ancienne prophylaxie pendant un certain moment lorsqu'ils commencent leurs injections avec l'onabotulinumtoxinA. De fait, il n'existe pas de données permettant de quantifier cette proportion de patients, ni la durée pendant laquelle l'administration des traitements serait concomitante. Bien que l'ampleur soit difficilement estimable, la considération de cette pratique aurait pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Le critère utilisé dans l'analyse d'impact budgétaire pour définir la réponse au traitement ne correspond pas en tout point à celui de l'indication reconnue suggérée par l'INESSS. D'une part, la durée maximale de l'autorisation initiale, au terme de laquelle la réponse au traitement doit être évaluée, est de 9 mois plutôt que 6 mois. D'autre part, l'indication reconnue prévoit une amélioration du score HIT-6 lorsque la diminution du nombre de jours de céphalées par mois est inférieure à 50 %. La proportion réellement attendue de répondants est donc incertaine.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Botox^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement prophylactique des migraines chroniques (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	6 930 450 \$	7 987 085 \$	9 025 678 \$	23 943 214 \$
Nombre de personnes	2 338	2 695	3 046	3 046 ^c
IMPACT NET^d				
RAMQ ^b	6 550 070 \$	7 550 945 \$	8 535 840 \$	22 636 855 \$
RAMQ ^e	5 064 123 \$	5 850 228 \$	6 620 353 \$	17 534 704 \$
Analyses de sensibilité ^b	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^f			19 366 071 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^g			22 909 779 \$

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

b Ces estimations ne prennent pas en compte les coûts engagés chez certains patients qui reçoivent l'onabotulinumtoxinA par la mesure du patient d'exception.

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

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

e Ces estimations déduisent de l'impact budgétaire les coûts engagés pour les patients actuellement traités par la mesure du patient d'exception.

f Ces coûts tiennent compte d'une proportion plus faible de personnes répondants à l'onabotulinumtoxinA (47 %), proportion observée lorsque le critère de réponse au traitement se définit par une réduction de 50 % du nombre de jours de céphalée. De plus, les parts de marché ont été diminuées (48 %, 56 %, 64 %).

g Ces coûts tiennent compte du fait que 20 % des personnes recevant déjà une prophylaxie recevraient l'onabotulinumtoxinA en ajout plutôt qu'en remplacement.

Ainsi, des coûts additionnels d'environ 22,6 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication de paiement à l'onabotulinumtoxinA pour le traitement prophylactique de la migraine chronique. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle le traitement serait administré à 3 046 patients. Notons que ces coûts pourraient être inférieurs puisque l'onabotulinumtoxinA est actuellement autorisé à certains patients par la mesure du patient

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

d'exception pour cette indication. Cette considération ramène l'estimation de l'impact budgétaire net à 17,5 M\$, et ce, pour les 2 465 patients qui seraient nouvellement traités.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Botox^{MC} aux listes des médicaments pour le traitement prophylactique de la migraine chronique, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- L'évaluation de l'efficacité de l'onabotulinumtoxinA repose sur un ensemble de paramètres cliniques. Bien que la réduction du nombre de jours de céphalées soit modeste par rapport au placebo, elle est combinée à une diminution significative de l'intensité des céphalées et à une amélioration significative de la qualité de vie des patients. Ces éléments représentent des objectifs importants en pratique clinique.
- Ce médicament présente un profil d'innocuité acceptable.
- La voie d'administration de ce traitement est contraignante et nécessite des ressources qualifiées qui sont actuellement limitées.
- Il constitue une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement prophylactique de la migraine chronique et pourrait contribuer à combler une partie du besoin de santé considéré comme important.
- L'INESSS n'est pas en mesure de mettre en rapport les coûts et les bénéfices potentiels de l'onabotulinumtoxinA comparativement aux autres traitements prophylactiques de la migraine chronique. Toutefois, il considère que les données cliniques disponibles ne permettent pas de justifier un coût plus élevé que ses comparateurs. Cela en fait une option inefficace.
- Des coûts additionnels de 22,6 M\$ sur trois ans pourraient être engendrés sur le budget de la RAMQ suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'onabotulinumtoxinA pour le traitement prophylactique de la migraine chronique.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque baisse de 1 % du prix de l'onabotulinumtoxinA réduit de 223 710 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans.

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

- En 2018, selon les statistiques de facturation de la RAMQ, 388 patients auraient été traités à l'onabotulinumtoxinA pour la migraine chronique par le biais de la mesure du patient d'exception. Il est estimé que ce nombre pourrait atteindre 581 d'ici 3 ans.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).** Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : OnabotulinumtoxinA (Botox) pour la migraine chronique. [En ligne. Page consultée le 5 mars 2019]: <https://www.cadth.ca/fr/onabotulinumtoxin-15>
- **Andreou A, Trimboli M, Al-Kaisy A, et coll.** Prospective real-world analysis of onabotulinumtoxinA in chronic migraine post-National Institute for Health and Care Excellence UK technology appraisal. *Eur J Neurol* 2018;25:1069-75.
- **Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et coll.** OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):793-803.
- **Aurora SK, Winner P, Freeman MC, et coll.** OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled analysis of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011;51(9):1358-73.
- **Batty AJ, Hansen RN, Bloudek LM, et coll.** The cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the prophylaxis of headache in adults with chronic migraine in the UK. *J Med Econ* 2013;16(7):877-87.
- **Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, et coll.** Guideline on the use of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Head Pain* 2018;19:91.
- **Bigal ME, Serrano D, Reed M, et coll.** Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology* 2008;71(8):559-66.
- **Blumenfeld A, Stark R, Freeman M, et coll.** Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *The Journal of Headache and Pain* 2018;19(1):13.
- **Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, et coll.** Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 2011;31(3):301-15.
- **Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et coll.** Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic Factors: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012;52(10):1456-70.
- **Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, et coll.** A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache* 2011;51(1):21-32.
- **Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, et coll.** Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. *J Clin Epidemiology* 2006;59:347-80.
- **Cole JC, Lin P et Rupnow MF.** Minimal important differences in the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) version. *Cephalalgia* 2009;29:1180-7.
- **Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et coll.** OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):804-14.
- **Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et coll.** Assessing clinically meaningful treatment effects in controlled trials: chronic migraine as an example. *J Pain* 2015;16(2):164-75.
- **Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et coll.** OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50(6):921-36.
- **Dominguez C, Pozo-Rosick P, Torres-Ferrus M, et coll.** OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study. *Eur J Neurol* 2018;25:411-6.
- **Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).** The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211.
- **Khalil M, Zafar HW, Quarshie V, et coll.** Prospective analysis of the use of OnabotulinumtoxinA (BOTOX) in the treatment of chronic migraine; real-life data in 254 patients from Hull, U.K. *J Headache Pain* 2014;15:54.

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

- **Matharu M, Pascual J, Nilsoon-Remahl I, et coll.** Utilization and safety of onabotulinumtoxinA for the prophylactic treatment of chronic migraine from an observational study in Europe. *Cephalalgia* 2017;37:1384-97.
- **Mathew NT, Jaffri SFA.** Double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) and topiramate (TOPAMAX®) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache* 2009;49:1466-78.
- **Natoli J, Manack A, Dean B, et coll.** Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia* 2010;30(5):599-609.
- **Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et coll.** Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39(2 Suppl 2):S1-59.
- **Ramage-Morin PL, Gilmour H.** Prevalence of migraine in the Canadian household population. *Health Rep* 2014;25(6):10-6.
- **Rothrock J, Lipton R, Silberstein S, et coll.** A Multicenter, prospective, randomized, open-label study to compare the efficacy, safety, and tolerability of onabotulinumtoxinA and topiramate for headache prevention in adults with chronic migraine: the FORWARD study (PF05). Affiche présentée au 60th Annual Scientific Meeting American Headache Society, San Francisco, États-Unis, 28 juin-1^{er} juillet 2018.
- **Rothrock J, Manack Adams A, Jo E, et coll.** A multicenter, prospective, randomized, open-label study to compare the efficacy, safety, and tolerability of onabotulinumtoxinA and topiramate for headache prophylaxis in adults with chronic migraine: the FORWARD study. *J Head Pain* 2017;18:25-6.
- **Ruggeri M.** The cost effectiveness of OnabotulinumtoxinA in Italian patients with chronic migraine. *Neurol Sci* 2014;35 Suppl 1:45-7.

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

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

IBRANCE^{MC} – Cancer du sein localement avancé ou métastatique

Avis transmis à la ministre en avril 2019

Marque de commerce : Ibrance

Dénomination commune : Palbociclib

Fabricant : Pfizer

Forme : Capsule

Teneurs : 75 mg, 100 mg et 125 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Ibrance^{MC} sur les listes des médicaments, en association avec le fulvestrant, pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Inscription de Faslodex^{MC} (fulvestrant) sur les listes;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue proposée pour le paiement

- ♦ 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 d'un inhibiteur CDK 4/6, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer du sein.

À l'intention du public

Le palbociclib (Ibrance^{MC}) est utilisé en association avec le fulvestrant (Faslodex^{MC}) pour traiter les

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

femmes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé ou métastatique qui présente des récepteurs hormonaux et qui ne surexprime pas un type de récepteur appelé HER2. À ce stade de la maladie, la santé des patientes diminue rapidement et elles vivent habituellement moins de cinq ans. Les traitements pharmacologiques offerts visent à ralentir la progression de la maladie et à améliorer leur confort, mais aucun ne permet de guérir. Actuellement, les patientes dont le cancer a progressé durant ou après un traitement endocrinien reçoivent majoritairement de l'évérolimus (Afinitor^{MC}) en association avec l'exémestane (Aromasin^{MC}).

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du palbociclib, associé au fulvestrant, repose sur une étude de bonne qualité dans laquelle il est comparé au fulvestrant seul. Les résultats obtenus montrent que l'ajout du palbociclib au fulvestrant retarde la progression de la maladie de 5,4 mois, sans toutefois démontrer qu'il prolonge la vie. Les effets indésirables observés avec le palbociclib sont principalement hématologiques, c'est-à-dire au niveau des globules blancs et rouges. Il est à noter que la qualité de vie des patientes ne semble pas se détériorer de façon plus importante avec l'association palbociclib/fulvestrant, qu'avec le fulvestrant seul. Le palbociclib donné avec le fulvestrant comblerait un besoin de santé à ce stade de la maladie.

Le coût de traitement du palbociclib en association avec le fulvestrant est supérieur à celui de l'association évérolimus/exémestane. De plus, étant donné que l'efficacité relative (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) entre ces associations est inconnue, le rapport entre son coût et son efficacité n'a pu être évalué adéquatement. De fait, l'INESSS ne peut dire avec certitude si son coût additionnel est justifié. Par ailleurs, il est estimé qu'au cours des trois premières années suivant le remboursement du palbociclib en association avec le fulvestrant, des dépenses additionnelles d'environ 5,4 millions de dollars seraient générées sur le budget de la RAMQ pour le traitement de 309 patientes.

L'INESSS est conscient de l'importance, pour les patientes et leurs proches, de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie, et ce, le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS recommande à la ministre de rembourser le palbociclib en association avec le fulvestrant à la condition que son utilisation soit encadrée par une indication reconnue, que le fulvestrant soit aussi inscrit sur les listes et que le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

Évaluation

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

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le palbociclib est un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (CDK 4/6), administré par voie orale, qui empêche la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome pour ensuite provoquer l'arrêt du cycle cellulaire.

Le fulvestrant est un régulateur négatif des récepteurs œstrogéniques (RE) qui s'administre par voie intramusculaire. En se liant à ces récepteurs, il induit un changement de la conformation conduisant à leur dégradation.

Santé Canada a émis un avis de conformité pour le palbociclib en association avec le fulvestrant, pour le traitement du 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-), chez les femmes dont la maladie a évolué après un traitement endocrinien. Les femmes en préménopause ou en péri-ménopause doivent également recevoir un analogue de l'hormone de libération de lutéinostimuline (LH-RH). Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS d'Ibrance^{MC} pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du sein est une maladie fréquente et grave. Il s'agit du cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. En 2017, il est estimé qu'environ 6 560 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués et que 1 315 décès ont été enregistrés au Québec. Au moment du diagnostic, 31 % des cancers sont au stade localement avancé et 6 % au stade métastatique (Howlander 2017). Le taux de survie relative à cinq ans des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique est de 27 % (Howlander). Les cancers du sein qui présentent des récepteurs d'estrogènes (RE+) ou de la progestérone (RP+) sont qualifiés d'hormonodépendants (RH+) et représentent environ 60 à 80 % des cas (Reinert 2015). La surexpression du récepteur HER2, présente dans 10 à 30 % des cancers du sein invasifs, est associée à une forme plus agressive de la maladie et à un moins bon pronostic qu'en l'absence d'expression de ce récepteur.

La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ont eu une récurrence après un diagnostic de stade précoce et ont reçu un traitement adjuvant. Le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique vise principalement à prolonger la vie tout en maintenant la qualité de vie. Le choix du traitement dépend de ceux reçus antérieurement. Actuellement, les femmes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant reçu un traitement endocrinien antérieur, peuvent recevoir un inhibiteur de l'aromatase (IA) (anastrozole, létrozole ou exémestane), le tamoxifène ou l'évérolimus associé à l'exémestane. Certaines patientes reçoivent du fulvestrant par le biais de la mesure du patient d'exception puisqu'il n'est pas inscrit sur les listes des médicaments. La chimiothérapie est habituellement réservée aux femmes dont la maladie progresse rapidement. En général, les femmes non ménopausées reçoivent un analogue LH-RH causant une suppression ovarienne; le traitement de ces femmes ne diffère alors pas de celles qui sont ménopausées.

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

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude PALOMA-3 (Turner 2015), complétée d'une mise à jour des données de survie globale (Turner 2018) et d'une analyse de la qualité de vie (Harbeck 2016), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau et une comparaison indirecte ajustée par appariement, non publiées, ont aussi été évaluées.

L'étude PALOMA-3 est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique, à double insu, réalisé en intention de traiter, ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association palbociclib/fulvestrant à celles du placebo/fulvestrant. Il a été réalisé sur 521 femmes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-. La maladie devait avoir progressé pendant un traitement endocrinien adjuvant ou dans les 12 mois suivant l'arrêt de celui-ci, ou dans le contexte d'une maladie métastatique. Pour être incluses dans l'étude, les patientes devaient avoir un indice de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et ne devaient pas avoir reçu d'inhibiteur des CDK 4/6, d'évérolimus ni de fulvestrant, ni plus d'une chimiothérapie pour une maladie métastatique. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2 :1 et par stratification selon la présence ou non de métastases viscérales, le statut ménopausique et la sensibilité au traitement endocrinien antérieur. Le palbociclib, à raison d'une dose quotidienne de 125 mg, était administré par voie orale pendant les 21 premiers jours du cycle, suivi de 7 jours de repos par cycle de 28 jours. Le fulvestrant, à une dose de 500 mg, était administré par voie intramusculaire aux jours 0, 14 et 28 du premier cycle, puis tous les 28 jours. Les femmes non ménopausées devaient recevoir la goséréline, un analogue LH-RH, par voie sous-cutanée tous les 28 jours. Ces médicaments étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au palbociclib ou au placebo, leur administration pouvait être interrompue ou la dose diminuée. Les ajustements de doses n'étaient pas permis pour le fulvestrant ou la goséréline. Le *crossover* n'était pas permis.

L'objectif principal est la survie sans progression évaluée par les investigateurs. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type I (alpha) de l'analyse statistique, le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires clés ont été testés selon l'approche hiérarchisée suivante : survie sans progression, puis survie globale. De plus, le seuil de signification pour l'analyse intérimaire de la survie sans progression a été ajusté à 0,00135 et celui de la survie globale à 0,047. L'étude a été arrêtée prématurément puisque le seuil de signification a été atteint lors de l'analyse intérimaire. Celle-ci est, par conséquent, considérée comme l'analyse primaire. Les principaux résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant.

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

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude PALOMA-3 (Turner 2015 et 2018)

Paramètre d'efficacité ^a	Palbociclib/fulvestrant (n=347)	Placebo/fulvestrant (n=174)	RRI (IC 95 %) ou valeur p
ANALYSE PRIMAIRE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 5,6 MOIS			
Survie médiane sans progression	9,2 mois	3,8 mois	0,42 (0,32 à 0,56) p < 0,001 ^b
Réponse tumorale objective ^c	10,4 %	6,3 %	p = 0,16
Bénéfice clinique ^d	34 %	19 %	p < 0,001
MISE À JOUR APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 44,8 MOIS			
Survie médiane sans progression ^e	11,2 mois	4,6 mois	0,50 (0,40 à 0,62) p < 0,0001
Survie médiane globale	34,9 mois	28 mois	0,81 (0,64 à 1,03) p = 0,09 ^f

IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

a Résultats de l'évaluation par les investigateurs.

b Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,00135.

c Pourcentage de patientes ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009).

d Pourcentage de patientes ayant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable, à 24 semaines ou plus, selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer).

e L'analyse statistique de ce paramètre est exploratoire.

f Le résultat est non statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,047.

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

- Cette étude est jugée de qualité méthodologique adéquate. Elle inclut un nombre important de sujets. Les patientes sont généralement bien réparties entre les groupes. Il n'y a pas de perte au suivi.
- Les effets secondaires hématologiques spécifiques au palbociclib peuvent avoir compromis le double insu. Un biais de détection en faveur de l'association palbociclib/fulvestrant pour les paramètres subjectifs, soit la progression de la maladie, l'innocuité et la qualité de vie, ne peut donc être exclu.
- De nombreuses déviations majeures au protocole sont survenues, soit chez ■ % des patientes; ■ % de ces déviations concernent les critères d'inclusion et d'exclusion. Les déviations majeures au protocole différentielles entre les groupes sont celles liées au consentement et aux traitements à l'étude. L'usage des traitements semble toutefois refléter le contexte clinique réel. L'impact de l'ensemble des déviations majeures au protocole sur les résultats n'a pas été évalué.
- Les caractéristiques de base des patientes sont assez bien détaillées. Celles-ci avaient un âge médian d'environ 57 ans, 61,8 % avaient un indice de performance selon l'ECOG de 0, 59,7 % avaient une atteinte viscérale, 79,3 % étaient ménopausées et 78,7 % avaient un cancer sensible à la thérapie endocrinienne reçue antérieurement.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- Selon les experts, le fulvestrant est un comparateur adéquat, mais compte tenu du fait qu'il n'est pas inscrit sur les listes, une comparaison avec l'association évérolimus/exémestane aurait été plus intéressante, puisqu'elle est la thérapie standard pour les patientes ayant été exposées à un IA antérieurement.

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

- La survie sans progression est un paramètre jugé adéquat dans le contexte du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, puisque la survie est estimée à plusieurs années et que les patientes recevront de multiples traitements subséquents (Seidman 2018).

Selon l'analyse primaire, l'association palbociclib/fulvestrant prolonge la survie sans progression de 5,4 mois, comparativement au placebo/fulvestrant, chez les femmes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant progressé durant ou après une thérapie endocrinienne. Le pourcentage de patientes ayant obtenu un bénéfice clinique est significativement plus important dans le groupe palbociclib/fulvestrant que dans le groupe placebo/fulvestrant, malgré une réponse tumorale objective similaire dans les deux groupes. La réponse observée le plus souvent est la stabilisation de la maladie. Les données de survie globale étaient immatures au moment de cette analyse.

Les données de survie globale de l'étude PALOMA-3 ont fait l'objet d'une mise à jour (Turner 2018). Un gain non statistiquement significatif de 6,9 mois en faveur de l'association palbociclib/fulvestrant est observé. Une analyse exploratoire de la survie sans progression montre un gain de 6,6 mois en faveur de l'association palbociclib/fulvestrant, ce qui corrobore les résultats observés antérieurement.

En ce qui a trait à l'innocuité (Turner 2015), l'ajout du palbociclib au fulvestrant entraîne plus de neutropénie (62 % contre 0,6 %), de leucopénie (25,2 % contre 0,6 %), d'anémie (2,6 % contre 1,7 %) et de thrombocytopénie (2,3 % contre 0 %) de grade 3 ou 4. Une neutropénie fébrile a été rapportée chez deux patientes dans le groupe palbociclib/fulvestrant et chez une patiente dans le groupe comparateur. Une réduction de dose a été nécessaire chez 31,6 % des patientes dans le groupe palbociclib/fulvestrant, comparativement à 1,7 % dans le groupe placebo/fulvestrant. Le pourcentage de patientes ayant cessé le traitement en raison d'effets indésirables est comparable dans les deux groupes (2,6 % contre 1,7 %). Somme toute, l'ajout de palbociclib au fulvestrant entraîne plus d'effets indésirables hématologiques, mais ceux-ci peuvent être pris en charge.

Les données de qualité de vie de l'étude PALOMA-3 (Harbeck 2016) sont issues des questionnaires *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire Core 30 items* (EORTC QLQ-C30) et *Supplementary Breast Cancer Module 23 items* (QLQ-BR23), qui sont des outils reconnus et validés. Les questionnaires étaient administrés au jour 1 des quatre premiers cycles, puis tous les deux cycles. Le taux de réponse aux questionnaires était supérieur à 85 % pour les cycles 1 à 10. Une différence de 10 points ou plus, par rapport à la valeur de base, sans amélioration subséquente au-dessus de ce seuil, défini *post-hoc*, est considérée comme cliniquement significative. En ce qui a trait à la qualité de vie globale, la différence est statistiquement significative, en faveur de l'association palbociclib/fulvestrant, sans toutefois être cliniquement significative, ce résultat dépendant du paramètre de fonctionnement émotionnel qui, lui, est possiblement influencé par la perte de l'insu en présence d'effets indésirables hématologiques. Le délai de détérioration de la qualité de vie est plus court avec le fulvestrant seul. Dans l'ensemble, les experts consultés considèrent que l'association ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patientes, par rapport au fulvestrant seul.

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

Comparaison avec l'association évérolimus/exémestane

En l'absence d'étude comparant directement les associations palbociclib/fulvestrant et évérolimus/exémestane, une méta-analyse en réseau a été soumise par le fabricant dans le but de comparer l'efficacité de ces associations. Il s'agit d'un réseau ouvert comprenant neuf études où les traitements d'intérêt sont situés aux extrémités. Ces études ont plusieurs sources d'hétérogénéité, dont la proportion de patientes ayant reçu un traitement endocrinien antérieur ou une chimiothérapie, la proportion de celles ayant un statut RH+ ou HER2- confirmé, ainsi que la méthode avec laquelle la survie sans progression a été mesurée. En raison de ces limites méthodologiques importantes, la méta-analyse en réseau ne peut être retenue.

À la demande de l'INESSS, le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement, non ancrée. Elle compare les données de l'étude PALOMA-3 à celles de l'étude BOLERO-2 (Yardley 2013, Piccart 2014), en les ajustant aux caractéristiques des patientes et à la méthodologie des études. La comparaison comporte plusieurs scénarios dans lesquels il est possible d'observer l'effet des différents facteurs d'appariement. Le scénario retenu comprend 58 % de la taille de la population d'origine et est apparié pour les métastases viscérales ou osseuses, la maladie mesurable, l'indice de performance selon l'ECOG de 1 ou plus, la présence de récepteur progestatif et l'administration antérieure d'une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante. Les résultats de cette comparaison suggèrent un gain de survie sans progression en faveur de l'association palbociclib/fulvestrant, mais sans amélioration de la survie globale. L'innocuité n'a cependant pas été évaluée. Cependant, plusieurs facteurs pronostics et modificateurs de l'effet, jugés cliniquement importants par les experts consultés, n'ont pu être pris en compte. Cela constitue une limite importante pouvant entraîner un grand nombre de biais. Les résultats de l'analyse sont en conséquence difficiles à interpréter.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de cliniciens. Les éléments mentionnés proviennent de ceux que l'INESSS a consultés.

Les femmes ayant reçu une thérapie endocrinienne et ayant progressé pendant leur traitement adjuvant ou dans les 12 mois suivants la fin de celui-ci ne sont pas admissibles à recevoir un inhibiteur des CDK 4/6 associé à un IA non stéroïdien. Actuellement, elles peuvent recevoir l'association évérolimus/exémestane, l'exémestane ou le tamoxifène, ainsi que le fulvestrant grâce à la mesure du patient d'exception. Ces patientes pourraient bénéficier de l'ajout de l'association palbociclib/fulvestrant à l'arsenal thérapeutique pour le traitement de première intention de la maladie métastatique.

En première intention de traitement de la maladie avancée ou métastatique, la majorité des patientes reçoivent un inhibiteur des CDK 4/6 en association avec un IA non stéroïdien. Toutefois, les femmes ayant reçu une thérapie endocrinienne et ayant progressé à la suite d'un traitement pour une maladie métastatique pourraient bénéficier de l'association palbociclib/fulvestrant si elles n'ont pas reçu d'inhibiteur des CDK 4/6 antérieurement.

Les cliniciens aimeraient avoir accès au palbociclib en association avec le fulvestrant puisque son profil d'innocuité diffère de celui de l'évérolimus/exémestane, principal traitement administré à ce stade de la maladie.

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

Perspective du patient

Pendant l'évaluation du palbociclib en association avec le fulvestrant, l'INESSS a reçu une lettre de la Fondation du cancer du sein du Québec.

La lettre rapporte l'expérience de trois femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique récidivant ayant reçu le palbociclib. Toutefois, l'intention à laquelle le traitement a été reçu et son association avec le fulvestrant ou un IA non stéroïdien ne sont pas mentionnées. Ces femmes rapportent l'impact négatif et significatif de l'annonce de leur récurrence sur elles et leurs proches. Elles mentionnent une diminution de leur qualité de vie causée par la douleur associée aux métastases. Elles aimeraient avoir de nouvelles options thérapeutiques améliorant la survie et maintenant une bonne qualité de vie comparativement aux chimiothérapies.

Besoin de santé

Le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique est un traitement à visée palliative, qui a pour but de retarder la progression de la maladie. L'association évérolimus/exémestane est le principal traitement reçu par les femmes dont la maladie a progressé à la suite d'un IA. Toutefois, les effets indésirables de cette association en limitent la tolérance. L'usage de l'hormonothérapie retarde le recours à une chimiothérapie, ce qui a un impact non négligeable sur la qualité de vie des patientes. Cependant, une résistance aux traitements endocriniens par sélection clonale s'installe au cours du traitement. Il est donc important de rendre disponibles de nouveaux traitements ayant des mécanismes d'action différents de ceux déjà remboursés. Pour les femmes n'étant pas en mesure de recevoir un inhibiteur des CDK 4/6 en association avec un IA non stéroïdien selon les indications de paiement actuelles, l'inscription de l'association palbociclib/fulvestrant comblerait un besoin de santé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du palbociclib, en association avec le fulvestrant, est démontrée pour le traitement des femmes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant progressé sous une thérapie endocrinienne.

Motifs de la position unanime

- L'association palbociclib/fulvestrant prolonge la survie médiane sans progression de 5,4 mois comparativement au fulvestrant seul. Une diminution de 58 % du risque de progression ou de décès est observée, ce qui est jugé cliniquement significatif. Cette association ne retarde toutefois pas le décès de façon statistiquement significative.
- L'ajout du palbociclib au fulvestrant entraîne des effets indésirables additionnels, dont des troubles hématologiques, mais leur prise en charge par une réduction de la dose ou un arrêt temporaire du traitement est possible.
- L'ajout du palbociclib au fulvestrant ne semble pas altérer la qualité de vie des patientes.
- Le palbociclib, en association avec le fulvestrant, représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie.

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

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de palbociclib, peu importe la teneur, est de 253,91 \$. Celui d'une seringue préremplie de 250 mg de solution injectable de fulvestrant est de 576,55 \$. Le coût pour 28 jours de traitement, à raison d'une dose quotidienne de 125 mg de palbociclib pendant 21 jours, suivi d'un repos thérapeutique de 7 jours, est de 5 332 \$. Celui du fulvestrant administré à la dose de 500 mg aux jours 0, 14 et 28, puis tous les 28 jours, est de 2 306 \$ et 1 153 \$ pour le premier cycle et les suivants, respectivement. Ainsi, le coût de traitement de l'association palbociclib/fulvestrant pour le premier cycle de 28 jours est de 7 638 \$ et de 6 485 \$ pour les cycles suivants. Il est supérieur à celui de l'association évérolimus/exémestane (5 244 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'association palbociclib/fulvestrant comparativement au fulvestrant seul, à l'association évérolimus/exémestane et aux IA pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, dont la maladie a évolué après un traitement endocrinien antérieur. L'INESSS considère toutefois que seule la comparaison avec l'association évérolimus/exémestane est d'intérêt pour évaluer son efficience, car elle constitue le traitement de choix pour cette indication. Cette analyse :

- s'appuie sur un modèle semi-markovien à trois états de santé, soit la survie sans progression, la progression de la maladie et le décès. L'état de progression de la maladie se décompose en deux sous-états : sous hormonothérapie ainsi que sous chimiothérapie et meilleurs soins de soutien;
- porte sur un horizon temporel de 15 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patientes;
- s'appuie sur les données d'efficacité issues de la méta-analyse en réseau non publiée soumise et celles d'innocuité issues des études PALOMA-3 et BOLERO-2;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues par le questionnaire *EuroQol 5-Dimension* (EQ-5D) de l'étude PALOMA-3 pour l'état de survie sans progression. Pour l'état de progression de la maladie, elles proviennent de l'étude de Lloyd (2006);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé incluant le coût des médicaments et de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables et des soins délivrés en fin de vie. Une perspective sociétale est également considérée et incorpore, en plus des coûts précédents, ceux en perte de productivité.

Son ratio coût-utilité incrémental déterministe et probabiliste, par rapport à l'association évérolimus/exémestane, s'établit à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) et à ■■■ \$/QALY gagné, respectivement.

Selon l'INESSS, bien que la qualité méthodologique de cette analyse soit adéquate, la comparaison avec l'association évérolimus/exémestane repose sur les résultats d'une méta-analyse en réseau dont les conclusions ne sont pas retenues compte tenu de ses limites méthodologiques importantes. Par conséquent, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement l'efficience de l'association palbociclib/fulvestrant comparativement à celle de l'évérolimus en association avec l'exémestane.

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

Cependant, malgré l'absence de données comparatives robustes portant sur la comparaison des associations palbociclib/fulvestrant et évérolimus/exémestane, une analyse coût-conséquences alternative a été réalisée. Elle a pour objectif de considérer, en parallèle, les coûts et l'efficacité propres à chacune de ces associations.

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant les associations palbociclib/fulvestrant et évérolimus/exémestane pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes dont la maladie a évolué après un traitement endocrinien

	Palbociclib/fulvestrant	Évérolimus/exémestane
DONNÉES CLINIQUES		
Efficacité ^a		
SSP médiane	11,2 mois	11 mois
SG médiane	34,9 mois	31 mois
Innocuité (EI de grade 3 ou plus)	Neutropénie (62 %) Leucopénie (25,2 %)	Stomatite (8 %) Hyperlipidémie (8 %) Anémie (6 %) Hyperglycémie (4 %)
AUTRES DONNÉES		
Voie d'administration	Palbociclib : orale Fulvestrant : intramusculaire	Évérolimus : orale Exémestane : orale
Fréquence d'administration	Palbociclib (21 jours die/28 jours) Fulvestrant (cycle 1 : q2sem; cycles suivants : q4sem)	Exémestane : die Évérolimus : die
Suivis médicaux	Suivi des neutrophiles toutes les 2 semaines durant les 2 premiers cycles, puis tous les mois ^b	Bilan lipidique précédant l'amorce du traitement, 2 mois suivant l'amorce du traitement, puis tous les 6 mois.
DONNÉES ÉCONOMIQUES		
Coût de traitement par cycle de 28 jours	Cycle 1 : 7 638 \$ Cycles suivants : 6 485 \$	5 244 \$
Coût moyen de traitement ^c	80 111 \$	62 709 \$

Die : Une fois par jour; EI : Effets indésirables; q2sem : Toutes les 2 semaines; q4sem : Toutes les 4 semaines; SSP : Survie sans progression; SG : Survie globale.

a Les données cliniques, mises en parallèle de manière naïve, sont issues des analyses finales des études PALOMA-3 (Turner 2018) et BOLERO-2 (Yardley 2013, Piccart 2014) pour les associations palbociclib/fulvestrant et évérolimus/exémestane, respectivement.

b En l'absence de neutropénie de grade 3 ou plus durant les six premiers cycles, il est possible de vérifier, par la suite, la formule sanguine complète seulement tous les trois mois.

c Calculé à partir de la survie médiane sans progression pour chacune des associations.

Bien que l'INESSS ne puisse se prononcer sur l'efficacité comparative de ces associations, il ressort de cette analyse que les profils d'innocuité et les suivis médicaux sont différentiels entre ces deux associations. Sur le plan économique, le coût de traitement avec le palbociclib/fulvestrant est supérieur à celui de l'évérolimus/exémestane en moyenne d'environ 18 000 \$.

Aussi, l'INESSS s'est servi du modèle pharmacoéconomique du fabricant pour produire des scénarios exploratoires à partir des résultats de la comparaison indirecte ajustée par appariement, tout en tenant compte de l'incertitude quant à l'effet de l'association palbociclib/fulvestrant sur la survie sans

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

progression et la survie globale, comparativement à l'évérolimus/exémestane. Plusieurs autres modifications ont également été apportées, notamment le coût du fulvestrant, en se basant sur le prix de vente garanti fourni par le fabricant qui le commercialise. Une intensité de dose de 100 % pour le palbociclib et le fulvestrant a également été retenue, au lieu de celle du fabricant qui provient de l'étude PALOMA-3. De fait, le prix d'une capsule de palbociclib étant le même pour l'ensemble des teneurs, une réduction de la dose n'affectera pas son coût de traitement. Pour ce qui est du fulvestrant, des ajustements de doses n'étaient pas permis dans l'étude clinique. De plus, l'horizon temporel a été réduit à 10 ans considérant l'incertitude quant à l'efficacité à long terme. Les scénarios exploratoires sont les suivants :

- Considérant les résultats de la comparaison indirecte suggérant un gain de survie sans progression en faveur de l'association palbociclib/fulvestrant, et ce, sans qu'il se traduise par une amélioration de la survie globale, l'association générerait 0,26 QALY additionnel à un coût supplémentaire de 40 834 \$, correspondant à un ratio coût-utilité incrémental de 159 827 \$/QALY gagné.
- Compte tenu des limites méthodologiques de cette comparaison indirecte, l'INESSS ne peut exclure hors de tout doute raisonnable l'hypothèse selon laquelle ces deux associations ne se démarqueraient pas quant à la survie sans progression et la survie globale. À partir de ce constat, une seconde analyse exploratoire a été réalisée en supposant cette hypothèse; comparativement à l'évérolimus/exémestane, l'association palbociclib/fulvestrant générerait 0,05 QALY additionnel à un coût supplémentaire de 23 382 \$, correspondant à un ratio coût-utilité incrémental de 508 824 \$/QALY gagné.

Toutefois, il est important de rappeler que ce ratio estimé constitue une mesure imparfaite de l'efficacité et qu'en l'absence de meilleures données, l'INESSS ne peut apprécier adéquatement cet aspect. En se basant sur la durée moyenne de traitement de 16 mois et 14 mois observée dans le modèle pharmacoéconomique, sur un horizon de 10 ans, le coût moyen par patiente serait de 114 555 \$ et 82 821 \$, pour les associations palbociclib/fulvestrant et évérolimus/exémestane, respectivement.

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 de l'association palbociclib/fulvestrant pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- au stade localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après un traitement endocrinien. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Prévalence du cancer du sein à un stade précoce	0,09 % de la population de femmes âgées de 15 à	0 - 2 ans : 9 290 ^a 2 - 5 ans : 11 933 ^a

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

	99 ans avec un cancer du sein métastatique	5 - 10 ans : 15 854 ^a
Probabilité annuelle de récurrences distantes		1 an à 5 ans : 5,2 % 5 à 10 ans : 2,4 %
Proportion de cancers RH+/HER2-	%	73,2 %
Proportion de femmes assurées par le régime public	%	52,6 %
<i>POPULATION RÉCIDIVANT UN AN APRÈS UN TRAITEMENT ENDOCRINIEN ADMINISTRÉ DANS UN CONTEXTE ADJUVANT</i>		
Proportion de personnes récidivant 1 an après un traitement endocrinien administré en contexte adjuvant	s. o.	85 %
Proportion de personnes recevant un traitement endocrinien en monothérapie en 1 ^{re} intention de la maladie métastatique (3 ans)	%, %, %	40 %, 30 %, 20 %
Proportion de personnes ne répondant pas à un traitement endocrinien donné en 1 ^{re} intention de la maladie métastatique	%	78,6 %
Nombre de personnes à traiter en 2 ^e intention de la maladie métastatique (3 ans)	s. o.	154, 115 et 77
<i>POPULATION RÉCIDIVANT AU COURS D'UN TRAITEMENT ENDOCRINIEN OU DANS L'ANNÉE SUIVANT UN TRAITEMENT ENDOCRINIEN ADMINISTRÉ EN CONTEXTE ADJUVANT</i>		
Proportion de personnes récidivant au cours d'un traitement endocrinien ou dans l'année suivant un traitement endocrinien administré en contexte adjuvant	s. o.	10 %
Nombre de personnes à traiter après une récurrence suivant un traitement endocrinien administré en contexte adjuvant (3 ans)	s. o.	58, 58 et 58
<i>POPULATION TOTALE ADMISSIBLE</i>		
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	, et	212, 173 et 135
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché des traitements comparateurs (3 ans)		
Tamoxifène/IANs	%	10 %
EVE/EXE	%	75 %
Fulvestrant	%	0 %
Chimiothérapie	%	15 %
Parts de marché de palbociclib/fulvestrant (3 ans)	%, % et %	55 %, 60 % et 65 %
Provenance des parts de marché (3 ans)	Tamoxifène, létrozole, EVE/EXE, fulvestrant ()	EVE/EXE
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Intensité de la dose	Palbociclib : % Fulvestrant : %	Palbociclib : 100 % Fulvestrant : 100 %
Coût moyen des services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste	Non inclus	Inclus
Coût moyen de traitement par patient		
Palbociclib/fulvestrant	\$	80 111 \$
Évérolimus/exémestane	\$	62 709 \$

EVE/EXE : Évérolimus/exémestane; IANs : Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien; RH+/HER2- : Présence de récepteurs hormonaux et absence du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; s. o. : Sans objet.

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

a La prévalence a été estimée à partir des statistiques canadiennes sur le cancer (2017) de trois périodes différentes suivant le diagnostic.

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

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

- Nombre de personnes à traiter : Une mise à jour des données de prévalence du cancer du sein métastatiques utilisées lors de l'évaluation de l'association palbociclib/IA non stéroïdien en première intention a été effectuée. Cette approche permet également de distinguer précisément les deux populations admissibles à recevoir l'association palbociclib/fulvestrant, c'est-à-dire les femmes ayant reçu une thérapie endocrinienne et ayant progressé pendant leur traitement adjuvant ou dans l'année suivant celui-ci, et les femmes ayant reçu une thérapie endocrinienne et ayant progressé à la suite du traitement d'une maladie métastatique. Cette modification diminue les coûts estimés.
- Proportion de femmes assurées par le régime public : Un taux de couverture plus faible que celui estimé par le fabricant est retenu, en considérant l'âge des personnes incluses dans l'étude PALOMA-3. Ce changement se traduit par une diminution des coûts estimés.
- Parts de marché de l'association palbociclib/fulvestrant : Les experts consultés estiment qu'elles seraient supérieures à celles prédites par le fabricant, en raison de son profil d'innocuité différent. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Provenance des parts de marché : Le fabricant suppose que les parts de marché proviendraient de l'association évérolimus/exémestane, du tamoxifène, du létrozole et du fulvestrant. Selon les experts, elles proviendraient exclusivement de l'association évérolimus/exémestane. Cette modification diminue les coûts estimés.
- Coût moyen de traitement par patient : Selon l'analyse finale de l'étude BOLERO-2, la survie sans progression médiane de l'association évérolimus/exémestane est de 11 mois. Cette valeur a été retenue au lieu de celle issue de la méta-analyse en réseau afin d'estimer le coût moyen de traitement par patient. Cette modification diminue les coûts estimés.
- Intensité de la dose : Une intensité de 100 % a plutôt été considérée pour les deux produits puisque le prix des capsules de palbociclib est le même pour l'ensemble des teneurs et notamment du fait que les ajustements de doses n'étaient pas permis pour le fulvestrant dans l'étude PALOMA-3. Cette modification augmente les coûts estimés.

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

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à Ibrance^{MC} en association avec Faslodex^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes dont la maladie a évolué après un traitement endocrinien (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	9 340 972 \$	8 315 548 \$	7 029 762 \$	24 686 282 \$
Nombre de personnes	117	104	88	309
IMPACT NET^c				
RAMQ	2 031 898 \$	1 808 842 \$	1 529 151 \$	5 369 891 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			3 076 600 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			6 009 434 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations comprennent le coût du palbociclib et du fulvestrant. En considérant uniquement le coût du palbociclib, l'impact brut sur trois ans serait plutôt de 20 004 798 \$.
- 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 pourcentage de récurrence du cancer du sein plus faible, provenant de l'étude Brewster (2008), avec un taux de récurrence de 2,9 % dans les 5 premières années, puis de 1,6 % entre 5 et 10 ans suivant le diagnostic.
- e Les estimations tiennent compte des proportions de patients recevant un traitement endocrinien en 1^{re} intention du fabricant (■ %, ■ % et ■ % aux années 1, 2 et 3, respectivement).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 5,4 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ durant les trois premières années suivant l'ajout d'une indication au palbociclib, administré en association avec le fulvestrant. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 309 patientes seraient traitées au cours de ces années. Toutefois, il convient de mentionner que la majorité des patientes reçoivent actuellement l'association palbociclib/fulvestrant par le biais de la mesure du patient d'exception. Ainsi, lorsque cette mesure est prise en considération, l'impact budgétaire net serait moindre.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au palbociclib sur les listes des médicaments, en association avec le fulvestrant, pour le traitement du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant progressé au cours d'une thérapie endocrinienne, si les conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- L'association palbociclib/fulvestrant prolonge la survie médiane sans progression de 5,4 mois, comparativement au fulvestrant seul, chez les patientes atteintes d'un cancer RH+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant reçu une thérapie endocrinienne.
- L'association palbociclib/fulvestrant entraîne plus de toxicités hématologiques que le fulvestrant seul, mais ces dernières peuvent être prises en charge. Le suivi clinique associé au palbociclib pourrait être plus fréquent que celui requis par la prise du fulvestrant seul.

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

- L'ajout du palbociclib au fulvestrant ne semble pas altérer la qualité de vie des patientes.
- L'association palbociclib/fulvestrant représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie.
- En l'absence de données comparatives robustes, l'efficacité de l'association palbociclib/fulvestrant comparativement à celle évérolimus/exémestane n'a pu être évaluée adéquatement. Toutefois, les résultats de l'analyse exploratoire portent à croire qu'elle ne serait pas une stratégie efficace.
- L'inscription du palbociclib, en association avec le fulvestrant, engendrerait des coûts sur trois ans d'environ 5,4 M\$ sur le budget de la RAMQ. Toutefois, en considérant que certaines patientes reçoivent déjà l'association par le biais de la mesure du patient d'exception, ces coûts seraient moindres sur trois ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement d'Ibrance^{MC}, en association avec le fulvestrant, pour le traitement du cancer du sein RH+/HER2-localement avancé ou métastatique, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié, si le fulvestrant est inscrit sur les listes et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Il convient de noter qu'une version multisource de l'évérolimus est en cours d'évaluation par Santé Canada. Un prix inférieur d'évérolimus diminuerait l'efficacité de l'association palbociclib/fulvestrant comparativement à celle de l'évérolimus/exémestane.
- Chaque réduction de 1 % du prix du palbociclib diminue de 200 048 \$ l'impact budgétaire net sur 3 ans.
- Le palbociclib a potentiellement déjà fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle pour le traitement de première intention du cancer du sein RE+ et HER2- à un stade localement avancé non résecable ou métastatique.

Faslodex^{MC}

- Le fulvestrant (Faslodex^{MC}, AZC) est un régulateur négatif des RE qui s'administre par voie intramusculaire. En se liant à ces récepteurs, il induit un changement de la conformation conduisant à leur dégradation.
- L'INESSS recommande l'ajout d'une indication reconnue à Ibrance^{MC}, en association avec le fulvestrant. Or, le fulvestrant n'est pas inscrit sur les listes des médicaments. Son inscription est donc un prérequis à l'ajout de l'indication reconnue au palbociclib.
- Santé Canada a récemment émis des avis de conformité pour des versions génériques de fulvestrant. Un prix inférieur de fulvestrant augmenterait l'efficacité.

L'indication reconnue pour le paiement proposée pour Faslodex^{MC} est la suivante :

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, selon l'indication reconnue pour le palbociclib.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR, et coll.** Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(16):1179-83.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer** : Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto, ON : Société canadienne du cancer; 2017.
- **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;228:47.
- **Harbeck N, Lyer S, Cristofanilli M, et coll.** Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016;27(6):1047-54.
- **Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et coll.** SEER cancer statistics review, 1975-2014, National Cancer Institute. [En ligne. Page consultée en février 2019] https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.
- **Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et coll.** Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006;95(6):683-90.
- **Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et coll.** Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol.* 2014;25(12):2357-62.
- **Reinert T, Barrios CH.** Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol* 2015;7(6):304-20.
- **Seidman AD, Bordeleau L, Fehrenbacher L, et coll.** National cancer institute breast cancer steering committee working group report on meaningful and appropriate end points for clinical trials in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2018;JCO1800242.
- **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.
- **Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et coll.** Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(20):1926-36.
- **Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, 3rd, Baselga J et coll.** Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther* 2013;30(10):870-84.

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

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

KEYTRUDA^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules

Avis transmis à la ministre en avril 2019

Marque de commerce : Keytruda

Dénomination commune : Pembrolizumab

Fabricant : Merck

Formes : Poudre et solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 50 mg et 25 mg/ml (4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

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

Conditions

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

Indication reconnue

- ♦ en association avec le pemetrexed et une chimiothérapie à base d'un sel de platine, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules non épidermoïde au stade métastatique, chez les personnes :
 - dont la tumeur ne présente pas de mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ni de réarrangement du gène ALK;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

La durée maximale du traitement est de 24 mois.

Un retraitement au pembrolizumab est autorisé chez les personnes :

- ayant présenté une réponse complète ou partielle, ou une stabilisation de la maladie, selon les critères iRECIST, au moment de l'arrêt du traitement à 24 mois;

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

- et
- dont le cancer a progressé après l'arrêt de ce traitement.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

À l'intention du public

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

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du pembrolizumab avec une chimiothérapie intraveineuse repose sur une étude de bonne qualité. Chez les personnes atteintes d'un CPNPC métastatique, les résultats démontrent que cette association retarde la progression de la maladie ainsi que le décès par rapport à une chimiothérapie intraveineuse. De plus, elle ne semble pas nuire à la qualité de vie et serait bien tolérée. Le pembrolizumab donné avec une chimiothérapie intraveineuse représenterait une option additionnelle de traitement et viendrait combler un besoin de santé à ce stade de la maladie.

Le coût de traitement du pembrolizumab utilisé en association avec une chimiothérapie est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets sur la durée de vie et la qualité de vie) est élevé, comparativement à celui des chimiothérapies. Par ailleurs, l'INESSS estime que durant les trois prochaines années, cette association entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 198 millions de dollars pour les établissements de santé. L'impact budgétaire important s'explique notamment par le nombre élevé de personnes atteintes d'un CPNPC au Québec et admissibles à ce traitement coûteux.

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

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

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

Le pembrolizumab est notamment indiqué « en association avec le pemetrexed et une chimiothérapie à base de platine, pour le traitement des adultes atteints d'un CPNPC non squameux métastatique qui ne présentent aucune aberration génomique tumorale du gène EGFR ou ALK et n'ont jamais été traités au moyen d'une chimiothérapie à action générale pour un CPNPC métastatique ». Actuellement, le pembrolizumab est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* en monothérapie en première intention pour le traitement du CPNPC des patients dont la tumeur exprime le PD-L1 dans au moins 50 % des cellules (≥ 50 %).

Il s'agit de la première évaluation de Keytruda^{MC}, en association avec le pemetrexed et une chimiothérapie à base de sel de platine, pour le traitement de première intention du CPNPC métastatique. L'INESSS a commencé cette évaluation avant l'octroi de l'avis de conformité, dans le cadre d'un processus d'évaluation simultanée avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est une maladie grave. C'est le deuxième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué, ainsi que la première cause de décès par cancer au Québec. En 2017, il est estimé qu'environ 8 700 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués et que 6 700 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Plus spécifiquement, le CPNPC représente environ 85 % des cancers du poumon et environ 20 % et 80 % de ceux-ci sont de type histologique épidermoïde et non épidermoïde, respectivement. La majorité des patients atteints d'un CPNPC à un stade métastatique ne sont pas admissibles à la chirurgie et leur pronostic est sombre (1 à 10 % de survie à 5 ans). Le traitement de première intention, à visée palliative, est personnalisé en fonction de l'analyse histologique de la tumeur et de la présence de mutations oncogéniques (mutation activatrice de la

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

tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique [EGFR] ou réarrangement du gène ALK [kinase des lymphomes anaplasiques]). En l'absence de telles mutations, le traitement initial des personnes dont le cancer exprime le PD-L1 dans moins de 50 % des cellules (< 50 %) consiste en l'association d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) au pemetrexed, à la gemcitabine, au paclitaxel ou à la vinorelbine. Il est à noter que le pemetrexed peut être utilisé uniquement en présence d'une tumeur non épidermoïde. Certains patients peuvent recevoir un traitement d'entretien au pemetrexed, à la suite du traitement de première intention. Pour les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 $\geq 50\%$, le pembrolizumab en monothérapie est le traitement standard. À la progression de la maladie, les options thérapeutiques utilisées sont le docetaxel ou le nivolumab, que la tumeur soit de type épidermoïde ou non épidermoïde. Le pemetrexed constitue également une option de traitement en deuxième intention des personnes qui ne peuvent recevoir le docetaxel et qui ne l'ont pas reçu préalablement.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude KEYNOTE-189 (Gandhi 2018), complétée par une affiche d'une analyse de la qualité de vie (Garassino 2018), et une comparaison indirecte par appariement non publiée, sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude KEYNOTE-189 est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association pembrolizumab/pemetrexed/sel de platine (pembrolizumab/chimiothérapie) à celles de l'association placebo/pemetrexed/sel de platine (placebo/chimiothérapie). Elle a été réalisée sur 616 adultes atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique, qui n'ont jamais été traités. Pour être inclus dans l'étude, ces patients devaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1 et la tumeur ne devait pas avoir de mutation de l'EGFR ni de réarrangement du gène ALK. Une stratification a été effectuée selon le niveau d'expression de PD-L1, le type de platine et le statut tabagique. Les patients ont été répartis selon un ratio 2:1 dans l'un des deux groupes de traitement. Le pembrolizumab et le pemetrexed étaient administrés par perfusion intraveineuse à raison d'une dose de 200 mg et de 500 mg/m² respectivement, tous les 21 jours, jusqu'à un maximum de 35 cycles. Le sel de platine, choisi par les investigateurs, était administré selon la posologie usuelle pour quatre cycles. Les traitements étaient cessés à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. À la progression de la maladie, les sujets recevant l'association placebo/chimiothérapie pouvaient recevoir le pembrolizumab (*crossover*). Il est à noter que ceux présentant une maladie stable, une réponse partielle ou une réponse complète et ayant terminé les 35 cycles de traitement au pembrolizumab étaient admissibles à une réinduction de cette molécule en cas de progression de la maladie, pour une durée maximale de 17 cycles.

Les paramètres d'évaluation principaux sont la survie sans progression et la survie globale évaluées par un comité indépendant. Deux analyses intermédiaires et une analyse finale étaient prévues au protocole. Un ajustement pour la multiplicité des analyses a été effectué; à la première analyse intermédiaire; des seuils de signification à 0,00559 et à 0,00128 (test unilatéral) ont été prédéfinis avec la méthode d'O'Brien-Fleming pour la survie sans progression et la survie globale, respectivement. Si l'association pembrolizumab/chimiothérapie s'avérait supérieure sur ces deux paramètres, la supériorité était évaluée pour la réponse tumorale objective (seuil de risque alpha prédéfini à 0,025; test unilatéral). Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 10,5 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude KEYNOTE-189 (Ghandi 2018)^a

Paramètre d'efficacité après un suivi médian de 10,5 mois ^b	Pembrolizumab/ Chimiothérapie ^c (n = 410)	Placebo/ Chimiothérapie ^c (n = 206)	RRI (IC95 %), valeur p
Survie médiane globale	Non atteinte	11,3 mois	0,49 (0,38 à 0,64), p < 0,001 ^d
Survie estimée à 12 mois ^e	69,2 %	49,4 %	nd
Survie médiane sans progression	8,8 mois	4,9 mois	0,52 (0,43 à 0,64), p < 0,001 ^f
Réponse tumorale objective ^g	47,6 %	18,9 %	p < 0,0001 ^h
Durée médiane de la réponse	11,2 mois	7,8 mois	nd

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

a Ces résultats proviennent de la première analyse intermédiaire.

b Ces résultats proviennent de l'évaluation du comité indépendant.

c La chimiothérapie consiste en une association du pemetrexed avec un sel de platine, soit le cisplatine ou le carboplatine.

d Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,00128 (test unilatéral).

e Ce résultat est exprimé en pourcentage de patients.

f La valeur p obtenue est en dessous du seuil prédéfini de signification de 0,00559 (test unilatéral).

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

h Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,025 (test unilatéral).

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

- L'étude KEYNOTE-189 est un essai d'un niveau de preuve élevé. Elle est aussi jugée de bonne qualité méthodologique.
- Les patients sont généralement bien répartis entre les groupes et la stratification a été effectuée selon des éléments considérés comme appropriés.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 63 ans et sont majoritairement des hommes. La plupart des sujets ont un statut fonctionnel selon l'ECOG de 1 et sont d'anciens ou d'actuels fumeurs. Peu de patients présentent des métastases cérébrales. La répartition selon l'expression du PD-L1 a été effectuée adéquatement dans chacun des groupes. Enfin, la plupart des patients ont reçu le carboplatine (72,2 %).
- Bien que la population étudiée soit majoritairement européenne, elle est somme toute représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.
- Le traitement comparateur, soit le placebo/chimiothérapie, est jugé adéquat par les experts pour la population dont la tumeur exprime le PD-L1 < 50 %. Cependant, au Québec, le traitement standard des patients dont le cancer exprime le PD-L1 ≥ 50 % est le pembrolizumab en monothérapie. Il est à noter qu'au moment de commencer l'étude KEYNOTE-189, les résultats de l'étude KEYNOTE-024 (Reck 2016), évaluant le pembrolizumab seul dans cette population, n'étaient pas connus.
- Le sel de platine a été choisi par l'investigateur avant la répartition aléatoire, ce qui limite le biais de sélection.
- L'évaluation de la réponse par le comité indépendant a été réalisée selon les critères standards *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009), qui ne sont

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

pas spécifiques à l'immunothérapie. Toutefois, les décisions prises par les investigateurs quant à la poursuite des traitements étaient basées sur les critères iRECIST.

Les résultats obtenus montrent que la survie médiane globale n'a pas été atteinte dans le groupe pembrolizumab/chimiothérapie et qu'elle est de 11,3 mois dans le groupe placebo/chimiothérapie. Bien que les données soient immatures dans le groupe ayant reçu le pembrolizumab, une diminution de 51 % du risque de décès en faveur de ce traitement est rapportée, laquelle est jugée très importante et cliniquement significative. Sur les 96 patients qui ont reçu un traitement après une progression sous l'association placebo/chimiothérapie, 67 ont reçu du pembrolizumab en monothérapie et 18 ont reçu de l'immunothérapie hors protocole. En l'absence des résultats sur la survie globale ajustés pour le *crossover*, il est difficile de juger de son effet. Toutefois, il est supposé que le gain sur la survie globale serait plus important avec l'association pembrolizumab/chimiothérapie si ces résultats avaient été censurés pour le *crossover*; les résultats de la survie globale actuels sont donc jugés conservateurs. En ce qui concerne la survie médiane sans progression, un gain de 3,9 mois est observé en faveur de l'association pembrolizumab/chimiothérapie. L'analyse prédéfinie de sous-groupes semble montrer une ampleur de l'effet du traitement sur la survie globale et sur la survie sans progression globalement homogène, en faveur de l'association avec le pembrolizumab. Une différence entre les résultats de la survie globale et ceux de la survie sans progression est observée dans la population dont la tumeur exprime le PD-L1 dans moins de 1 % des cellules; cette disparité est difficilement explicable selon les experts consultés. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car toutes les analyses de sous-groupes n'ont pas été corrigées pour la multiplicité et sont donc exploratoires. Aucun test d'interaction n'a été effectué afin d'évaluer l'hétérogénéité des résultats dans les sous-groupes. Par ailleurs, l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie permet à une proportion plus importante de patients d'obtenir une réponse tumorale objective; cette réponse semble durable.

La majorité des patients a rapporté des effets indésirables de tous grades, et ce, peu importe le traitement reçu. Des effets indésirables de grades 3 à 5, liés au traitement, ont été rapportés chez 67,2 % des sujets recevant l'association pembrolizumab/chimiothérapie, comparativement à 65,8 % de ceux qui ont eu le placebo en association avec la chimiothérapie. Le seul effet indésirable non à médiation immunitaire de grades 3 à 5 plus fréquemment observé dans le groupe pembrolizumab/chimiothérapie est la neutropénie fébrile (6,7 % contre 2,0 %). Le pourcentage de patients qui ont dû cesser, en raison d'effets indésirables, au moins un des médicaments de l'association pembrolizumab/chimiothérapie ou placebo/chimiothérapie, est de 27,7 % et 14,9 %, respectivement. Les effets indésirables à médiation immunitaire de grades 3 à 5 sont plus fréquents dans le groupe recevant le pembrolizumab (8,9 % contre 4,5 %), ce qui est attendu avec l'immunothérapie. La pneumonite, un effet indésirable immunitaire, a mené au décès de trois patients ayant reçu le pembrolizumab. Somme toute, bien que l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie semble augmenter la toxicité du traitement, le profil d'innocuité de cette association est globalement acceptable et les effets indésirables observés peuvent être pris en charge.

Des données sur les symptômes liés à la maladie et à la qualité de vie, issues de l'étude KEYNOTE-189, ont été présentées sous la forme d'une affiche au dernier congrès de l'American Society of Clinical Oncology en 2018 (Garassino). Les questionnaires utilisés, soit les *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) et *Lung Cancer 13 items* (QLQ-LC13) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), sont reconnus et validés. Ils ont été remplis par environ

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

90 % des patients au début de l'étude; ce pourcentage est toutefois ramené entre 61 et 76 % dans le groupe recevant le pembrolizumab et entre 45 et 64 % dans le groupe placebo/chimiothérapie à la semaine 21. Il en ressort notamment que la qualité de vie des patients qui ont reçu l'association pembrolizumab/chimiothérapie s'est maintenue tandis que celle des patients du groupe placebo/chimiothérapie tend à diminuer au fil du temps. À la semaine 21, une proportion significativement plus importante de patients qui avaient reçu le traitement au pembrolizumab montraient une qualité de vie stable ou améliorée comparativement aux patients ayant reçu la chimiothérapie ($p = 0,014$). En ce qui a trait au paramètre composite comprenant la toux, les douleurs thoraciques ou la dyspnée, la différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative ($p = 0,161$). Dans l'ensemble, les experts sont d'avis que l'association pembrolizumab/chimiothérapie ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients par rapport au placebo/chimiothérapie. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence étant donné le faible nombre de patients ayant rempli les questionnaires à la semaine 21.

Comparaison indirecte dans la population ayant une tumeur exprimant le PD-L1 ≥ 50 %

Le comparateur jugé le plus approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association pembrolizumab/chimiothérapie sur les patients ayant une tumeur exprimant le PD-L1 ≥ 50 % est le pembrolizumab en monothérapie. En l'absence de données comparant directement ces traitements, le fabricant a soumis une analyse indirecte ajustée par appariement. Elle a pour objectif de comparer les données de l'étude KEYNOTE-189 à celles de l'essai KEYNOTE-024 (Reck), en réalisant des ajustements pour les différences entre les caractéristiques de base des populations à l'étude. L'appariement a été effectué selon plusieurs facteurs jugés pertinents, soit le type de platine, le statut tabagique, l'indice de performance selon l'ECOG, l'âge, le sexe, le stade de la maladie, la présence de métastases cérébrales et la région géographique. La pondération inverse sur le score de propension a été utilisée pour l'appariement. Cette méthodologie permet d'inclure tous les sujets, ne dépend pas de l'échantillonnage aléatoire et permet d'estimer l'effet du traitement selon une régression logistique pondérée. Elle contribue à réduire les biais de recrutement et à faire en sorte que les caractéristiques de base des groupes à comparer se ressemblent.

Malgré certaines limites méthodologiques, notamment la sélection de sous-populations dans chacune des études et la proportionnalité supposée mais non testée, cette analyse a été retenue pour comparer les deux traitements en ce qui a trait au paramètre de la survie globale. Les résultats montrent qu'aucune différence statistiquement significative n'est observée sur ce paramètre entre l'association pembrolizumab/chimiothérapie et le pembrolizumab seul, avec un intervalle de confiance large. Bien que les experts consultés mentionnent qu'une tendance vers une efficacité supérieure semble se dégager pour l'association, en absence de comparaison directe, il est difficile d'en apprécier le bénéfice potentiellement additionnel. En ce qui a trait à l'innocuité, elle n'a pas été évaluée dans cette comparaison indirecte. Toutefois, l'INESSS juge probable que l'ajout de la chimiothérapie au pembrolizumab produise une toxicité plus importante que le pembrolizumab en monothérapie. En conclusion, l'INESSS reconnaît une efficacité comparable entre ces deux traitements quant à la survie globale, mais une innocuité différentielle.

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

Des données provenant d'un suivi à long terme des patients de l'étude KEYNOTE-010 ont été présentées lors du congrès de l'European Society for Medical Oncology en décembre 2018 (Herbst).

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

Cette étude a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité entre le pembrolizumab en monothérapie et le docetaxel, pour le traitement de deuxième intention ou plus du CPNPC localement avancé ou métastatique et exprimant le PD-L1 dans au moins 1 % des cellules. Il a été observé que, sur les 79 patients qui ont cessé le pembrolizumab après un traitement de 24 mois, la maladie a progressé chez 25 patients. De ces patients, environ la moitié (14 patients) ont été retraités au pembrolizumab; la maladie de six patients a répondu partiellement à ce retraitement et cinq sujets ont vu leur cancer se stabiliser.

L'INESSS considère important de se prononcer en ce qui a trait au retraitement au pembrolizumab. Bien que le niveau de preuve pour le retraitement soit faible et que l'étude qui l'appuie n'ait pas été effectuée dans la population d'intérêt, l'étude KEYNOTE-010 est actuellement le seul essai publié sur le sujet. En outre, selon certains cliniciens consultés, le retraitement est actuellement effectué en pratique. Puisque le retraitement était permis dans l'étude KEYNOTE-189, les résultats finaux de cette étude permettront de corroborer ceux de l'essai KEYNOTE-010. Ainsi, en attendant de meilleures données et compte tenu de la toxicité acceptable du pembrolizumab et de la pratique actuelle, l'INESSS juge qu'il est raisonnable de permettre le retraitement dans le contexte du CPNPC, lorsque la maladie progresse.

Perspective du clinicien

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

La dose de pembrolizumab utilisée dans l'étude KEYNOTE-189 est de 200 mg toutes les 3 semaines. Cette dose est aussi celle mentionnée dans la monographie du produit (Merck 2018). Or, les cliniciens consultés évoquent qu'en pratique, une dose de 2 mg/kg est administrée, jusqu'à un maximum de 200 mg. Cette pratique est plutôt généralisée et appuyée par un rapport rédigé par le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (2018).

En ce qui a trait à la comparaison entre l'association pembrolizumab/chimiothérapie et le pembrolizumab en monothérapie, les cliniciens indiquent que, en raison de l'incertitude quant à l'efficacité différentielle entre ces deux traitements, la thérapie devra être individualisée par le médecin traitant selon le patient pour la population ayant un cancer qui exprime le PD-L1 ≥ 50 %.

Perspective du patient

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

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

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

personnes qui ont répondu au sondage de l'Association ne rapportent aucune expérience avec l'association pembrolizumab/chimiothérapie.

Besoin de santé

Actuellement, les personnes atteintes d'un CPNPC non épidermoïde au stade métastatique exprimant le PD-L1 < 50 %, sans mutation de l'EGFR ni réarrangement du gène ALK, reçoivent principalement une chimiothérapie à base d'un sel de platine en première intention de traitement. Or, la chimiothérapie a une efficacité modeste sur la survie. Il existe donc un besoin de santé important à combler pour ces patients. Chez la population dont la tumeur exprime le PD-L1 ≥ 50 %, le pembrolizumab en monothérapie est le traitement standard. Avec cette option disponible, le besoin de santé est moindre, mais tout de même présent. Le pembrolizumab en association à la chimiothérapie représenterait une option additionnelle de traitement pour les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde au stade métastatique, et ce, peu importe l'expression du PD-L1.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI/CEPO sont unanimement d'avis de reconnaître la valeur thérapeutique du pembrolizumab en association avec le pemetrexed et une chimiothérapie à base d'un sel de platine, pour le traitement en première intention du CPNPC au stade métastatique.

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude KEYNOTE-189 démontrent que l'association pembrolizumab/chimiothérapie améliore la survie globale des patients atteints d'un CPNPC, comparativement au placebo/chimiothérapie. La diminution du risque de décès est jugée cliniquement significative.
- L'association pembrolizumab/chimiothérapie retarde la progression de 3,9 mois par rapport au placebo/chimiothérapie.
- L'association à base de pembrolizumab permet à une proportion plus élevée de patients d'obtenir une réponse tumorale objective par rapport à la chimiothérapie.
- L'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie semble généralement bien toléré et les effets indésirables de cette association peuvent être pris en charge. De plus, elle ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.
- Il est jugé raisonnable de permettre le retraitement à la suite de l'arrêt du pembrolizumab administré pendant 24 mois, lorsque la maladie progresse.
- Selon les données provenant d'une comparaison indirecte ajustée par appariement, l'INESSS reconnaît une efficacité comparable et une toxicité plus importante à l'association pembrolizumab/chimiothérapie comparativement au pembrolizumab en monothérapie, dans la population ayant une tumeur exprimant le PD-L1 ≥ 50 %.
- Compte tenu des bénéfices cliniques observés avec son usage, le pembrolizumab en association avec une chimiothérapie comblerait un besoin de santé.

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

Le prix soumis du pembrolizumab est de 2 200 \$ par fiole de 50 mg et de 4 400 \$ par fiole de 100 mg. Ainsi le coût d'un cycle de 21 jours de traitement par l'association pembrolizumab/chimiothérapie est de 8 881 \$ ou 8 870 \$, selon le sel de platine considéré. Il est supérieur à celui des traitements actuels,

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

soit 81 \$ et 70 \$ pour les associations pemetrexed/carboplatine et pemetrexed/cisplatine, respectivement.

Du point de vue pharmacoeconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a notamment pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel de l'association pembrolizumab/chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie, pour le traitement de première intention du CPNPC non épidermoïde au stade métastatique, sans mutation de l'EGFR ni réarrangement du gène ALK. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à 3 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, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude KEYNOTE-189, lesquelles sont extrapolées sur l'horizon temporel au moyen de différents modèles paramétriques;
- suppose une durée de traitement maximale avec le pembrolizumab de 24 mois;
- inclut des valeurs d'utilité dérivées des données de qualité de vie tirées de cette étude, obtenues par le questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D);
- est réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, des traitements concomitants et subséquents, des tests de laboratoire, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, ainsi que les coûts associés aux soins de fin de vie.

Le fabricant estime que le ratio coût-utilité incrémental s'établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et 100 000 \$/QALY gagné est de ■ % et ■ %, respectivement. Puisqu'actuellement les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 $\geq 50\%$ reçoivent le pembrolizumab en monothérapie, une analyse exploratoire comparativement à la chimiothérapie a été réalisée en excluant ces derniers. Ainsi, pour les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 $< 50\%$, le ratio calculé est de ■ \$/QALY gagné lorsque l'association pembrolizumab/chimiothérapie est comparée à la chimiothérapie.

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

- **Survie globale :** Les projections du fabricant montrent qu'environ ■ % des patients recevant la chimiothérapie sont encore en vie 6 ans après avoir commencé le traitement. Toutefois, selon les experts consultés, ce taux de survie serait sous-estimé comparativement à ce qui est observé en pratique, c'est pourquoi l'INESSS retient plutôt 5 %. Ainsi, le gain de survie généré par l'association pembrolizumab/chimiothérapie s'en trouve réduit par rapport à la chimiothérapie.
- **Valeurs d'utilité :** Pour dériver ces valeurs, le fabricant a considéré une valorisation des années de vie en fonction du temps restant à vivre aux patients. L'INESSS a préféré utiliser la méthode de valorisation de la qualité de vie selon l'état de santé de la patiente. De fait, les résultats générés

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

par cette méthode sont plus robustes puisqu'elle se fonde sur des données jugées de meilleure qualité.

- Recours aux distributions paramétriques : Le fabricant obtient des résultats de survie globale à long terme à partir d'une méthode d'extrapolation qui met l'accent sur les données de Kaplan-Meier de l'étude pivot. L'INESSS estime que cette méthode surestime la survie à long terme et retient plutôt une approche paramétrique.
- Proportion d'utilisation des traitements subséquents : Dans son analyse, le fabricant suppose que ■ % des patients reçoivent l'association pemetrexed/carboplatine et ■ % une immunothérapie anti PD-L1 comme traitement subséquent à l'association pembrolizumab/chimiothérapie. En se fondant sur les indications reconnues pour ces traitements ainsi que sur l'avis d'experts, l'INESSS ne les a pas considérés, car ils ne correspondent pas à la pratique clinique. Ainsi, seul le docetaxel a été conservé comme traitement subséquent possible.

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

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

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association pembrolizumab/chimiothérapie à une chimiothérapie pour le traitement du CPNPC non épidermoïde métastatique, sans mutation de l'EGFR ni réarrangement du gène ALK

Perspective MSSS	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie globale (chimiothérapie ^b)	0,79	0,61	107 221	174 395
2. Valeurs d'utilité	1,00	0,74	110 052	149 180
3. Recours aux distributions paramétriques	1,28	1,01	113 818	113 201
4. Proportion d'utilisation des traitements subséquents	1,00	0,78	104 959	133 835
5. Survie globale (pembrolizumab/chimiothérapie ^b) ^c	0,75	0,58	107 089	184 756
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4	1,44	1,04	110 981	107 102
BORNE INFÉRIEURE				
1+3+4	1,44	1,13	110 981	98 136
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+4+5	0,90	0,67	104 252	126 211
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit ≤ 50 000 \$/QALY gagné et de 12 % 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; ALK : Kinase des lymphomes anaplasiques; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; MSSS : Système public de soin de santé et de service sociaux.

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

b La chimiothérapie consiste en une association du pemetrexed avec un sel de platine, soit le cisplatine ou le carboplatine.

c L'estimation de la survie globale de l'association pembrolizumab/chimiothérapie repose plutôt sur une méthode d'extrapolation moins favorable.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, il appert que le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de 107 102 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il pourrait varier de 98 136 \$/QALY gagné à 126 211 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et 100 000 \$/QALY gagné est de 0 % et 12 %, respectivement.

Deux analyses exploratoires ont aussi été réalisées par l'INESSS.

- La première analyse concerne la population des patients présentant un cancer dont la tumeur exprime le PD-L1 < 50 %. Il s'agit d'une analyse coût-utilité reprenant les hypothèses et modifications de l'analyse principale de l'INESSS. Le ratio coût-utilité incrémental ainsi calculé, comparativement à la chimiothérapie, est de 111 196 \$/QALY gagné. La différence avec le ratio obtenu pour la population globale s'explique par le fait que les données de Kaplan-Meier sont spécifiques à chacune des populations.
- La deuxième analyse concerne la population des patients présentant un cancer dont la tumeur exprime le PD-L1 ≥ 50 %. Il s'agit d'une analyse coût-conséquences dans laquelle l'association pembrolizumab/chimiothérapie est comparée au pembrolizumab en monothérapie. En ce qui concerne la survie globale, bien qu'une tendance vers une efficacité supérieure semble se

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

dégager pour l'association, il est difficile d'en apprécier le bénéfice potentiellement additionnel en l'absence de comparaison directe; l'INESSS reconnaît alors une efficacité comparable entre ces deux traitements. En ce qui concerne l'innocuité, l'ajout de la chimiothérapie au pembrolizumab rend l'association plus toxique. Enfin, le coût de traitement de l'association est plus élevé que celui du pembrolizumab seul.

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

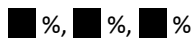
La réalisation d'analyses visant à mesurer l'expression du PD-L1 dans les échantillons tumoraux des patients est faite de routine au diagnostic d'un CPNPC localement avancé ou métastatique. Advenant l'ajout d'une inscription au pembrolizumab, ce test sera toujours nécessaire afin de cibler les patients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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'une nouvelle indication reconnue au pembrolizumab en association avec la chimiothérapie pour le traitement de première intention du CPNPC au stade métastatique, non épidermoïde et sans mutation de l'EGFR ni réarrangement du gène ALK. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Cas incidents de CPNPC métastatiques (au diagnostic ou à la suite d'une progression) non épidermoïdes et ne présentant pas les altérations EGFR et ALK	2 850	2 850
Taux de traitement des cas incidents	 %	43 %
Proportion de tumeurs exprimant le PD-L1 < 50 %	 %	65 %
Nombre de cas admissibles au traitement (3 ans)		PD-L1 < 50 % 815, 820, 826
		PD-L1 ≥ 50 % 437, 440, 443
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Répartition actuelle du marché (principaux traitements)	Pembrolizumab :  % Carbo/Peme :  % Cis/Peme :  % Essai clinique :  %	PD-L1 < 50 % Carbo/Peme : 51 % Cis/Peme : 34 % Essai clinique : 11 % PD-L1 ≥ 50 % Pembrolizumab : 93 %
Parts de marché de l'association pembrolizumab/chimiothérapie (3 ans)		PD-L1 < 50 % 69 %, 90 %, 90 % PD-L1 ≥ 50 % 14 %, 19 %, 19 %
Provenance des parts de marché	Pembrolizumab :  % Carbo/Peme :  % Cis/Peme :  %	PD-L1 < 50 % Chimiothérapie PD-L1 ≥ 50 % Pembrolizumab
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Proportion ayant recours à un traitement subséquent		
Pembrolizumab	 %	46 %
Pembrolizumab/chimiothérapie ^a	 %	46 %
Chimiothérapie ^a	 %	57 %
Traitements subséquents reçus à la suite de :		
Pembrolizumab	Chimiothérapie : 90 %	Docetaxel : 100 %
Pembrolizumab/chimiothérapie ^a	Chimiothérapie : 90 %	Docetaxel : 100 %
Chimiothérapie ^a	Immunothérapie : 89 %	Immunothérapie : 82 % et Docetaxel : 13 %

ALK : Kinase des lymphomes anaplasiques; Carbo : Carboplatine; Cis : Cisplatine; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique; Peme : Pemetrexed; PD-L1 : Programmed Death Ligand 1.

a La chimiothérapie consiste en une association du pemetrexed avec un sel de platine, soit le cisplatine ou le carboplatine.

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.

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

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

- Taux de traitement : À partir de données issues de la littérature, le fabricant a proposé un taux de ■ % dans son analyse de référence et un taux de ■ % dans une analyse de sensibilité. En se fondant sur ses précédentes estimations (pembrolizumab 2017, atézolizumab 2018), puisque rien ne porte à croire que ce taux pourrait différer à ce jour, l'INESSS considère plutôt un taux de 43 %. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Parts de marché : Celles prévues par le fabricant ont été modifiées par l'INESSS, selon le marché associé à chacune des sous-populations de son analyse, ce qui a pour effet d'augmenter les coûts.
 - Celles de la sous-population dont la tumeur exprime le PD-L1 $\geq$ 50 % ont été ramenées à 20 % de celles détenues par le pembrolizumab en monothérapie (estimées à 93 %), ce qui correspond à environ 19 % de ce marché.
 - Celles de la sous-population dont la tumeur exprime le PD-L1 < 50 % ont quant à elles été rehaussées à 90 %, au regard des bénéfices observés dans l'étude clinique en termes de gains de survie, de profil d'innocuité non défavorable et de qualité de vie lorsque le pembrolizumab est associé à la chimiothérapie.

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

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements en association à la chimiothérapie, pour le traitement du CPNPC métastatique, non épidermoïde et ne présentant pas d'altération des gènes codant pour les protéines ALK et EGFR (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	34 352 925 \$	90 042 552 \$	109 766 861 \$	234 162 338 \$
Nombre de personnes	619	982	1 078	2 297 ^a
IMPACT NET				
Établissements	29 827 179 \$	76 474 906 \$	91 944 136 \$	198 246 221 \$ ^b
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			178 421 600 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			218 070 844 \$

ALK : Kinase des lymphomes anaplasiques; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique.

- a Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- b L'impact budgétaire net sur 3 ans pour les populations dont la tumeur exprime le PD-L1 < 50 % et PD-L1 $\geq$ 50 % serait de 198 160 291 \$ et 85 931 \$, respectivement.
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction des parts de marché de 10 % (soit 62 %, 81 % et 81 % ainsi que 13 %, 17 % et 17 % pour les populations dont la tumeur exprime le PD-L1 < 50 % et $\geq$ 50 %, respectivement).
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une hausse des parts de marché de 10 % (soit 75 %, 99 % et 99 % ainsi que 16 %, 20 % et 20 % pour les populations dont la tumeur exprime le PD-L1 < 50 % et $\geq$ 50 %, respectivement).

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

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 198 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 2 297 patients seraient traités au cours de ces années.

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

L'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 66 M\$ pour le traitement de 893 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout de cette indication reconnue au pembrolizumab. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire; l'ajout de nouveaux médicaments sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 66 082 074 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du CPNPC non épidermoïde métastatique ne présentant pas d'altération des gènes codant pour les protéines ALK et EGFR	74 000 \$ en coût additionnel moyen par patient	893 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 \$/heure	917 807 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 \$/place	960 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	881 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 \$/jour	276 494 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Keytruda^{MC}, en association avec le pemetrexed et une chimiothérapie à base d'un sel de platine, sur la *Liste des médicaments – Établissements*, pour le traitement de première intention du CPNPC et d'inscrire la formulation de pembrolizumab en solution pour perfusion intraveineuse, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Le pembrolizumab, en association avec la chimiothérapie, améliore la survie globale des

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

patients atteints d'un CPNPC, retarde la progression et permet à une proportion plus élevée de patients d'obtenir une réponse tumorale objective comparativement à la chimiothérapie.

- L'association à base de pembrolizumab semble généralement bien tolérée et ses effets indésirables peuvent être pris en charge.
- L'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients.
- Il est jugé raisonnable de permettre le retraitement lorsque la maladie progresse à la suite de l'arrêt du pembrolizumab administré pendant 24 mois.
- Selon les données provenant d'une comparaison indirecte ajustée par appariement, l'INESSS reconnaît une efficacité comparable et une toxicité plus importante à l'association pembrolizumab/chimiothérapie comparativement au pembrolizumab en monothérapie, dans la population ayant une tumeur exprimant le PD-L1 $\geq 50\%$.
- L'association pembrolizumab/chimiothérapie représenterait une option de traitement additionnelle qui pourrait combler un besoin de santé important à ce stade de la maladie.
- Comparativement à la chimiothérapie, le ratio coût utilité différentiel de l'association pembrolizumab/chimiothérapie est jugé élevé pour la population globale, ce qui en fait une option non efficiente. À titre informatif, cette non-efficacité est également observée dans les deux sous-populations, à savoir chez les patients dont la tumeur exprime le PD-L1 $< 50\%$ ou $\geq 50\%$.
- L'association pembrolizumab/chimiothérapie est très coûteuse et son usage engendrerait des coûts très importants sur le budget des établissements de santé (198 M\$ au cours des trois premières années).
- L'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab représente un coût d'opportunité majeur pour les établissements et, plus spécifiquement, pour les centres de référence et affiliés, désignés pour le traitement du cancer du poumon.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Keytruda^{MC}, en association avec le pemetrexed et une chimiothérapie à base d'un sel de platine, pour le traitement du CPNPC, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix du pembrolizumab induit une diminution du ratio coût-utilité incrémental d'environ 950 \$/QALY gagné. L'impact budgétaire net sur 3 ans serait aussi réduit d'environ 2 M\$.
- Bien que l'indication octroyée par Santé Canada recommande une dose de 200 mg par cycle de 21 jours de traitement, l'INESSS reconnaît qu'en pratique, certains patients recevront le pembrolizumab à la dose de 2 mg/kg (soit 140 mg si l'on considère un poids moyen de 70 kg). Il a donc réalisé une analyse pharmacoéconomique additionnelle qui tient compte de cette précédente posologie. Le ratio pharmacoéconomique ainsi calculé est de 78 603 \$/QALY gagné. De plus, la considération de cette posologie en fonction du poids corporel du patient a pour effet de réduire l'impact budgétaire net sur 3 ans, lequel sera alors d'environ 138 M\$ pour les établissements.

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

- L'INESSS a récemment émis une recommandation pour le durvalumab, soit pour le traitement du CPNPC localement avancé et inopérable. Advenant son inscription, cela aurait pour effet de diminuer ou de retarder le recours à l'immunothérapie au stade métastatique pour certains patients. Ainsi, le présent impact budgétaire net serait surestimé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
- **Gandhi L, Rodríguez Abreu D, Gadgeel S, et coll.** Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;378(22):2078-92.
- **Garassino MC, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et coll.** Health-related quality of life (HRQoL) in the KEYNOTE-189 study of pembrolizumab or placebo + pemetrexed + platinum for metastatic NSCLC. Affiche présentée lors du congrès de l'American Society of Clinical Oncology, 1 au 5 juin 2018, Genève, Suisse.
- **Herbst RS, Garon EB, Kim D, et coll.** Long-term follow-up in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab (pembro) for advanced NSCLC, including in patients (pts) who completed 2 years of pembrolizumab. Abrégé présenté lors du congrès de l'European Society for Medical Oncology, 15 décembre 2018, Chicago, États-Unis.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Keytruda^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec, Qc : INESSS;2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2017/Keytruda_1re_int_CPNPC_2017_08.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Tecentriq^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec, Qc : INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2018/Tecentriq_2018_07.pdf
- **Merck.** Monographie de produit de Keytruda^{MC}. Montréal; Octobre 2018.
- **Programme de gestion thérapeutique des médicaments.** Quelle stratégie posologique devrait-on privilégier : dose en fonction du poids, dose fixe ou dose en fonction du poids avec une dose maximale? [En ligne. Page consultée le 15 janvier 2018]: http://www.pgtm.org/documentation/FSW/Pembrolizumab_Strat%C3%A9gie%20posologique.pdf
- **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et coll.** Pembrolizumab versus chemotherapy for PDL1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375(19):1823-33.

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

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

KEYTRUDA^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules (concordance)

Avis transmis à la ministre en avril 2019

Marque de commerce : Keytruda

Dénomination commune : Pembrolizumab

Fabricant : Merck

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 50 mg

Modification d'une indication reconnue

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de modifier les indications reconnues sur la *Liste des médicaments – Établissements* de Keytruda^{MC} pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique, afin de permettre le retraitement à la suite d'une progression après un traitement de 24 mois. Les indications reconnues deviendraient les suivantes :

Indications reconnues proposées

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules au stade métastatique, chez les personnes :
 - dont la tumeur ne présente pas de mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK;
et
 - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 50 %;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;
et
 - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

La durée maximale totale du traitement est de 24 mois.

Un retraitement au pembrolizumab est autorisé chez les personnes :

- **ayant présenté une réponse complète ou partielle, ou une stabilisation de la maladie, selon les critères iRECIST, au moment de l'arrêt du traitement à 24 mois;**
et

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

- **dont le cancer a progressé après l'arrêt de ce traitement.**

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

- ◆ en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé ou métastatique chez les personnes :
 - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine. De plus, chez les personnes dont la tumeur présente une mutation activatrice de la tyrosine kinase de l'EGFR ou un réarrangement du gène ALK, le cancer doit également avoir progressé malgré l'administration d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR ou de l'ALK;
 - et
 - dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est d'au moins 1 %;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;
 - et
 - dont les métastases au système nerveux central, si présentes, sont traitées et stables.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

La durée maximale totale du traitement est de 24 mois.

Un retraitement au pembrolizumab est autorisé chez les personnes :

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

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

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

Le pembrolizumab est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*, entre autres, pour le traitement de première intention et de deuxième intention ou plus du CPNPC localement avancé ou métastatique, à certaines conditions. Cette réévaluation est réalisée à l'initiative de l'INESSS, dans un but de concordance avec l'indication proposée pour le pembrolizumab en association avec le pemetrexed et une chimiothérapie à base d'un sel de platine, pour le traitement du CPNPC. Les modifications proposées des critères de remboursement du pembrolizumab circonscrivent son cadre d'utilisation.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Des données provenant d'un suivi à long terme des patients de l'étude KEYNOTE-010 ont été présentées lors du congrès de l'European Society for Medical Oncology en décembre 2018 (Herbst 2016 et 2018). Cette étude a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité entre le pembrolizumab en monothérapie et le docetaxel, pour le traitement de deuxième intention ou plus du CPNPC localement avancé ou métastatique et exprimant le PD-L1 dans au moins 1 % des cellules. Il a été observé que, sur les 79 patients qui ont cessé le pembrolizumab après une durée de traitement de 24 mois, la maladie a progressé chez 25 patients. De ces patients, environ la moitié (14 patients) ont été retraités au pembrolizumab; la maladie de six patients a répondu partiellement à ce retraitement et cinq sujets ont vu leur cancer se stabiliser.

Les données concernant le retraitement sont d'un faible niveau de preuve. Cependant, selon certains cliniciens consultés, le retraitement est actuellement effectué en pratique. Ainsi, en attendant de meilleures données cliniques et compte tenu la toxicité acceptable du pembrolizumab, l'INESSS juge raisonnable de permettre le retraitement, dans le contexte du CPNPC, lorsque la maladie progresse.

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

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

Le prix d'une fiole contenant 50 mg de poudre de pembrolizumab est de 2 200 \$. Pour une personne de 70 kg, son coût de traitement par cycle de 21 jours, à raison d'une dose fixe (200 mg) ou variable selon le poids (2 mg/kg) au jour 1 de chaque cycle, est de 8 800 \$ et 6 600 \$, respectivement.

Du point de vue pharmacoéconomique, en l'absence de données d'efficacité robustes étayant le retraitement au pembrolizumab suivant un traitement de première intention du CPNPC localement avancé ou métastatique, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement l'efficacité de la modification recommandée de l'indication reconnue, notamment comparativement à une chimiothérapie à base d'un sel de platine. La considération du retraitement pourrait toutefois modifier les précédents résultats pharmacoéconomiques ([INESSS 2017](#)) en augmentant le ratio coût-utilité différentiel antérieurement estimé à 92 234 \$/année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné).

Concernant l'indication reconnue du pembrolizumab pour le traitement de deuxième intention ou plus du CPNPC, les résultats pharmacoéconomiques étayant une recommandation antérieure ([INESSS 2016](#)) ont été obtenus en supposant son usage jusqu'à la progression de la maladie. L'INESSS estimait alors que, par rapport au docetaxel, un coût de traitement additionnel de 117 686 \$ par patient avec le pembrolizumab permettrait un bénéfice de santé supplémentaire de 0,93 QALY, équivalant à un ratio coût-utilité différentiel de 222 083 \$/QALY gagné. La modification ici recommandée réduirait les coûts antérieurement estimés, puisque le pembrolizumab serait administré pour une période n'excédant pas 24 mois, puis uniquement amorcé à nouveau chez certains patients ayant préalablement répondu au traitement. Sans nouvelle donnée clinique robuste, cette réduction ne peut être quantifiée. Au regard d'une récente analyse pharmacoéconomique réalisée par l'INESSS ([INESSS 2018](#)) comparant l'atézolizumab au nivolumab ainsi qu'au pembrolizumab, il est peu probable que la modification de l'indication du pembrolizumab altère de façon importante les résultats de l'analyse; parmi ces trois options thérapeutiques, le pembrolizumab représenterait toujours la moins coûteuse.

En conclusion, l'INESSS estime que les présents constats ne viendraient pas modifier ses précédentes recommandations. Pour ces deux indications reconnues, le pembrolizumab demeurerait une option thérapeutique non efficiente.

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

En l'absence de données robustes sur la proportion de patients éventuellement touchés ainsi que sur la durée moyenne du retraitement, l'impact budgétaire sur les établissements de santé des modifications recommandées aux indications reconnues du pembrolizumab ne peut être évalué adéquatement. Il est toutefois supposé que ce retraitement affecterait une minorité de patients.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé à la ministre de modifier les indications reconnues de Keytruda^{MC} pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique. Cet avis repose sur les éléments suivants :

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

- Compte tenu de données récentes et de la toxicité acceptable du pembrolizumab, il est raisonnable, en attendant de meilleures données cliniques, de permettre le retraitement lorsque la maladie progresse à la suite de l'arrêt du pembrolizumab administré pendant 24 mois.
- Les constats pharmacoéconomiques généraux formulés antérieurement pour ces deux indications reconnues ne seraient pas modifiés; le pembrolizumab demeure une option thérapeutique non efficiente.
- En ce qui concerne l'impact budgétaire de ces modifications, il ne peut être précisément quantifié. Le retraitement affecterait toutefois une faible proportion de patients.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Herbst RS, Baas P, Kim DW, et coll.** Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387 (10027):1540-50.
- **Herbst RS, Garon EB, Kim D, et coll.** Long-term follow-up in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab (pembro) for advanced NSCLC, including in patients (pts) who completed 2 years of pembrolizumab. Abrégé présenté lors du congrès de l'European Society for Medical Oncology, 15 décembre 2018, Chicago, États-Unis.
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).** Keytruda^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec. QC : INESSS;2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2016/Keytruda_CPNPC_2016_12.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).** Keytruda^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec. QC : INESSS;2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2017/Keytruda_1re_int_CPNPC_2017_08.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).** Tecentriq^{MC} – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec. QC : INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2018/Tecentriq_2018_07.pdf

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

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

NORDITROPIN^{MC} NORDIFLEX^{MC} – Syndrome de Turner

Avis transmis à la ministre en avril 2019

Marque de commerce : Norditropin Nordiflex

Dénomination commune : Somatotrophine

Fabricant : N.Nordisk

Forme : Stylo

Teneurs : 5 mg, 10 mg et 15 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner, si la condition suivante est respectée.

Condition :

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement du syndrome de Turner :
 - le syndrome doit avoir été démontré par un caryotype compatible avec ce diagnostic (absence complète ou anomalie de structure d'un des chromosomes X). Ce caryotype peut être homogène ou en mosaïque;
 - sont exclues les filles dont l'âge osseux atteint 14 ans;
 - sont exclues les filles chez qui, en cours de traitement, la vitesse de croissance tombe à un niveau inférieur à 2 cm par an, évaluée lors de deux visites consécutives (à intervalle de trois mois).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} est une somatotrophine synthétique, homologue de l'hormone de croissance humaine, produite grâce à la technologie de l'ADN recombinant. Il se présente sous la forme de stylos préremplis jetables à usage multiple. Il est notamment indiqué pour « le traitement des enfants dont la petite taille est liée au syndrome de Turner ». D'autres préparations de somatotrophine approuvées pour cette indication figurent à la section des médicaments d'exception des listes, soit Genotropin^{MC}, Humatrope^{MC}, Nutropin^{MC}, Omnitrope^{MC} et Saizen^{MC}. Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement des enfants et des adolescents présentant un retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance

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

endogène selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les publications soumises par le fabricant, l'INESSS a retenu celle de van Pareren (2003). Il s'agit d'un essai clinique prospectif ouvert, à répartition aléatoire, en trois groupes parallèles. Réalisé dans plusieurs centres des Pays-Bas, il regroupe des jeunes filles âgées de 2 à 11 ans, atteintes du syndrome de Turner, n'ayant jamais reçu de traitement par hormone de croissance et dont la taille est inférieure au 50^e percentile de la courbe de croissance régionale. Les patientes ont été réparties pour recevoir, jusqu'à l'atteinte de la taille finale, des injections sous-cutanées de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} à des doses de l'ordre de 0,045 mg/kg/jour, de 0,0675 mg/kg/jour ou de 0,090 mg/kg/jour. La variation de la taille, à partir des valeurs initiales, ainsi que la vitesse de croissance figuraient parmi les paramètres d'efficacité. La taille finale de chaque patiente était comparée à des valeurs de référence ainsi qu'à une estimation de la taille adulte qu'elle aurait pu atteindre si elle n'avait pas reçu de traitement. La taille adulte en absence de traitement était calculée selon la méthode de Lyon (1985) à partir des données provenant d'une cohorte historique de patientes n'ayant pas reçu de traitement (Rongen-Westerlaken 1997).

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

- La qualité méthodologique de cette étude à devis ouvert est faible.
- Le devis de l'étude, y compris l'analyse statistique, est peu détaillé.
- À l'exception du groupe recevant la dose de 0,045 mg/kg/jour, les patientes des autres groupes ont reçu des doses plus élevées qu'en pratique clinique. Les experts consultés sont d'avis qu'au Québec, une dose maximale de 0,050 mg/kg/jour est utilisée dans la plupart des cas. De plus, les cliniciens adaptent le traitement de façon à ce que les concentrations du facteur de croissance insulinoïde 1 (IGF-1, acronyme pour *insulin-like growth factor-1*) ne dépassent pas un écart type de +2 par rapport aux valeurs de référence pour l'âge et le stade pubertaire. L'IGF-1 est un bon marqueur de substitution de la concentration sanguine de somatotrophine. L'exposition prolongée à de trop fortes concentrations de somatotrophine étant associée au risque de complications graves à court et à long terme, il est recommandé de vérifier les taux d'IGF-1 deux fois par an, et non annuellement, comme c'est le cas dans l'étude de van Pareren.
- Les résultats d'efficacité obtenus dans les groupes ayant reçu des doses de 0,0675 mg/kg/jour ou de 0,090 mg/kg/jour n'ont donc pas été considérés, d'autant plus que les mesures annuelles d'IGF-1 indiquent que les patientes étaient exposées à des doses jugées excessives d'hormone de croissance.
- Au début de l'étude, les patientes du groupe recevant la dose de 0,045 mg/kg/jour étaient âgées de 6,5 ans en moyenne et mesuraient en moyenne 105 cm. Leur nombre était peu élevé (n = 19) mais toutes ont terminé l'étude. La durée moyenne du traitement était de 8,9 ans.
- Bien qu'il s'agisse d'un essai européen, les experts consultés sont d'avis que la population à l'étude est représentative de la clientèle traitée pour cette indication au Québec.
- Les paramètres d'évaluation sont bien détaillés et typiques de ce genre d'étude.

Les résultats montrent qu'après 8,9 ans de traitement par somatotrophine, les patientes ayant reçu des doses de 0,045 mg/kg/jour ont atteint une taille finale de 158 cm en moyenne, ce qui représente un

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

gain de 12 cm par rapport à la taille adulte projetée en l'absence de traitement. Les experts consultés sont d'avis qu'il s'agit d'un gain cliniquement significatif.

Malgré ses nombreuses limites, les résultats de l'étude de van Pareren montrent que le traitement par Norditropin^{MC} NordiFlex^{MC}, comparativement à une cohorte historique de patientes n'ayant pas reçu de traitement, procure un gain de taille significatif. Bien que ces données ne renseignent pas sur l'efficacité comparative de Norditropin^{MC} NordiFlex^{MC} par rapport aux autres formulations de somatotrophine, l'INESSS a déjà statué en 2015 que l'efficacité et l'innocuité des différentes préparations de somatotrophine sont similaires. Il avait alors constaté une convergence des données disponibles, des avis d'experts, d'agences réglementaires et des recommandations des sociétés savantes quant au fait que l'efficacité et l'innocuité des hormones de croissance recombinantes sont équivalentes ([INESSS 2015](#)).

Perspective du clinicien

Les éléments mentionnés proviennent des cliniciens que l'INESSS a consultés au cours de l'évaluation.

Les experts consultés affirment qu'en pratique clinique, toutes les formulations de somatotrophine sont utilisées de la même façon et à des doses équivalentes. Celles-ci ne se distinguent que par leurs dispositifs d'administration, et le choix de la formulation dépend des caractéristiques du dispositif et des préférences de la patiente et de sa famille. Ces avis semblent être partagés par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2010) qui, dans ses lignes directrices sur le traitement du retard de croissance, émet des recommandations concernant l'utilisation des somatotrophines sans faire de distinction entre les différentes préparations commercialisées. Selon le NICE, leur posologie varie en fonction de la maladie sous-jacente, devrait être adaptée aux besoins de l'enfant et, dans le cas du syndrome de Turner, être de l'ordre de 0,045 à 0,050 mg/kg/jour (NICE).

Selon la monographie officielle de Norditropin^{MC} NordiFlex^{MC} (Novo Nordisk 2018), pour les patientes pédiatriques dont la petite taille est liée au syndrome de Turner, « une dose allant de 0,045 à 0,067 mg/kg/jour est recommandée ». Cette dose maximale est supérieure à la dose permise pour toutes les autres formulations de somatotrophine indiquées pour le syndrome de Turner. En effet, avant Norditropin^{MC} NordiFlex^{MC}, Santé Canada n'a jamais autorisé l'utilisation de doses supérieures à 0,054 mg/kg/jour et selon les experts consultés, il n'y a aucun motif clinique permettant de justifier qu'il soit utilisé à des doses supérieures à celles des autres formulations de somatotrophine. Les experts déplorent cette situation qui pourrait donner un faux sentiment de sécurité aux utilisatrices et craignent les effets indésirables ainsi que les complications à long terme que pourrait causer un usage abusif de ce médicament. Ils reconnaissent cependant que le suivi des patientes atteintes du syndrome de Turner doit être très rigoureux et que l'atteinte d'une taille cible ne devrait pas mettre en péril la sécurité des patientes.

Finalement, Norditropin^{MC} NordiFlex^{MC} est la seule formulation de somatotrophine pouvant être conservée à la température ambiante jusqu'à 3 semaines après l'ouverture du dispositif. Le dispositif permet également d'augmenter la dose par petits paliers, ce qui simplifie l'administration de la dose exacte recommandée. Ces caractéristiques peuvent être intéressantes pour les patientes et leurs proches.

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

Perspective du patient

Pendant l'évaluation de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC}, aucune lettre provenant de patients ou d'association de patients n'a été reçue par l'INESSS.

Besoin de santé

D'autres préparations de somatotrophine indiquées pour le traitement des enfants dont la petite taille est associée au syndrome de Turner figurent à la section des médicaments d'exception des listes. L'INESSS est d'avis que les différentes préparations de somatotrophine sont interchangeables et que ce sont les caractéristiques de leurs dispositifs d'administration qui influenceront le choix des jeunes patientes. L'ajout d'une indication reconnue pour Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} ne comblerait pas un besoin de santé, mais pourrait représenter une option de traitement supplémentaire.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont d'avis que Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner.

Motifs de la position unanime

- Les résultats d'un essai clinique montrent qu'après 8,9 ans de traitement par Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC}, les patientes ayant reçu des doses compatibles avec celles utilisées en pratique clinique ont gagné 12 cm par rapport aux valeurs de taille adulte projetées si ces patientes n'avaient pas reçu de traitement.
- L'INESSS a déjà statué que l'efficacité et l'innocuité des différentes préparations de somatotrophine sont similaires. Les experts consultés affirment qu'en pratique clinique, toutes les formulations de somatotrophine sont utilisées de la même façon et aux mêmes doses.
- Il n'y a aucun motif clinique permettant de justifier que Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} soit utilisé à des doses supérieures à celles des autres formulations de somatotrophine. En conséquence, pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner, la dose de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} ne devrait pas dépasser 0,054 mg/kg/jour, comme c'est le cas avec les autres formulations de somatotrophine.
- Les formulations de somatotrophine ne se distinguent que par leurs dispositifs d'administration, et le choix de la formulation dépend des caractéristiques du dispositif et des préférences de la patiente et de sa famille.
- L'ajout d'une indication reconnue pour Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} ne comblerait pas un besoin de santé, mais pourrait représenter une option de traitement supplémentaire.

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

Le prix de vente garanti des stylos de 5 mg, 10 mg et 15 mg de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} est respectivement de 139,50 \$, 279,00 \$ et 418,50 \$. Leur coût par milligramme est de 27,90 \$, ce qui est inférieur ou égal à celui des autres préparations de somatotrophine figurant sur les listes des médicaments (27,90 \$ à 46,67 \$).

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

D'un point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a effectué une analyse de minimisation des coûts comparant Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} aux autres formulations de somatotrophine pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner. À doses équivalentes, l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité semblables entre les différentes présentations de somatotrophine est acceptée par l'INESSS. Il reconnaît également que le coût par milligramme de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} est égal ou inférieur à celui des autres formulations de somatotrophine déjà inscrites. Son usage engendre donc un coût neutre ou une économie par milligramme d'au plus 18,77 \$ selon l'option de comparaison.

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 de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} pour une nouvelle indication reconnue, soit le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de filles âgées de 2 à 18 ans au Québec (3 ans)	702 316, 712 689, 723 011	s. o.
Prévalence du syndrome de Turner	0,04 %	s. o.
Proportion de personnes assurées par la RAMQ	■ %	s. o.
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	■, ■, ■	9, 10, 10 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Norditropin ^{MC} Nordiflex ^{MC} (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	4,70 %, 11,75 % et 20 %
Provenance des parts de marché	Humatrope ^{MC} , Omnitrope ^{MC} , Saizen ^{MC} , Genotrope ^{MC} et Nutropin ^{MC} (■)	Humatrope ^{MC} , Omnitrope ^{MC} , Saizen ^{MC} , Genotrope ^{MC} et Nutropin ^{MC} (proportionnellement)
COÛT DE TRAITEMENT		
Coût par milligramme Norditropin ^{MC} Nordiflex ^{MC} Autres somatotrophines	■ \$ ■ \$ à ■ \$	27,90 \$ 27,90 \$ à 46,67 \$

s. o. : Sans objet.

a Selon les experts, la proportion de patientes atteintes du syndrome de Turner sur l'ensemble de personnes prenant des somatotrophines est de 20 %. Le nombre estimé de personnes à traiter concerne uniquement les patientes nouvellement diagnostiquées.

Selon le fabricant, pour le traitement de ■ jeunes patientes, des économies sur trois ans de ■ \$ sont estimées sur le budget de la RAMQ à la suite de l'ajout de l'indication reconnue pour le paiement.

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

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

- Nombre de personnes à traiter : Les données de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2018 ont été utilisées afin d'estimer le nombre de nouveaux patients recevant de la somatotrophine. Les experts sont d'avis que Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} irait chercher des parts de marché aux nouveaux utilisateurs de somatotrophine seulement. De plus, ils présumant que 20 % d'entre eux en recevraient pour l'indication demandée. L'INESSS a considéré ces éléments dans son analyse, ce qui diminue les économies estimées.
- Parts de marché de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} : Selon les experts, elles seraient plus élevées que celles estimées par le fabricant, notamment en raison de certains de ses avantages tels que la stabilité du produit à la température ambiante pendant les 21 jours suivant la première utilisation. Cette modification augmente les économies.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies marginales seraient observées à la suite de l'ajout d'une indication de paiement à Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC}. Cela s'explique par le petit nombre de patientes visées et par le fait que les teneurs de somatotrophines les plus utilisées sont les moins coûteuses.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner, si la condition est respectée.

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats d'un essai clinique montrent qu'après 8,9 ans de traitement par Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC}, les patientes ayant reçu des doses compatibles avec celles utilisées en pratique clinique ont gagné 12 cm par rapport aux valeurs de taille adulte projetées si ces patientes n'avaient pas reçu de traitement.
- L'INESSS a déjà statué que l'efficacité et l'innocuité des différentes préparations de somatotrophine sont similaires.
- Les experts consultés affirment qu'en pratique clinique, toutes les formulations de somatotrophine sont utilisées de la même façon et aux mêmes doses.
- Il n'y a aucun motif clinique permettant de justifier que Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} soit utilisé à des doses supérieures à celles des autres formulations de somatotrophine. En conséquence, pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner, la dose de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} ne devrait pas dépasser 0,054 mg/kg/jour, comme c'est le cas avec les autres formulations de somatotrophine.
- Les formulations de somatotrophine ne se distinguent que par leurs dispositifs d'administration, et le choix de la formulation dépend des caractéristiques du dispositif et des préférences de la patiente et de sa famille.
- L'ajout d'une indication reconnue pour Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} ne comblerait pas un

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

besoin de santé, mais pourrait représenter une option de traitement supplémentaire.

- L'usage de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} engendre un coût neutre ou une économie par rapport aux autres formulations de somatotrophines, ce qui en fait une option efficiente.
- Des économies marginales pourraient être observées au cours des trois premières années suivant l'ajout de l'indication de paiement demandée.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner constitue une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} – Traitement du retard de croissance. Québec, Qc : INESSS, 2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2015/Norditropin_Nordiflex_2015_07_cav.pdf [page consultée le 11 décembre 2018].
- **Lyon AJ, Preece MA, Grant DB.** Growth curve for girls with Turner syndrome. Arch Dis Child 1985;60(10):932-5.
- **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. Review of NICE technology appraisal guidance 42. Mai 2010. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188/resources/human-growth-hormone-somatropin-for-the-treatment-of-growth-failure-in-children-pdf-82598502860485> [page consultée le 25 janvier 2019].
- **Novo Nordisk Canada Inc.** Norditropin NordiFlex® Product monograph, 2018. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00045259.PDF [page consultée le 11 janvier 2019].
- **Rongen-Westerlaken C, Corel L, van den Broeck J, et coll.** Reference values for height, height velocity and weight in Turner's syndrome. Swedish Study Group for GH treatment. Acta Paediatr 1997;86(9):937-42.
- **van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et coll.** Final height in girls with turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(3):1119-25.

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

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

PIFELTRO^{MC} ET DELSTRIGO^{MC} – Infection par le VIH

Avis transmis à la ministre en avril 2019

Marque de commerce : Pifeltro

Dénomination commune : Doravirine

Fabricant : Merck

Forme : Comprimé

Teneur : 100 mg

Marque de commerce : Delstrigo

Dénomination commune : Doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil (fumarate de)

Fabricant : Merck

Forme : Comprimé

Teneur : 100 mg – 300 mg – 300 mg

Inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Pifeltro^{MC} et Delstrigo^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La doravirine est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1. Elle bloque la réplication du VIH-1 par l'inhibition non compétitive de la transcriptase inverse du virus. Pifeltro^{MC} est indiqué « en association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 qui ne présentent pas d'antécédents ou de signes d'une résistance virale à la doravirine » et Delstrigo^{MC} l'est « comme traitement complet contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes qui ne présentent pas d'antécédents ou de signes d'une résistance virale à la doravirine, à la lamivudine ou au ténofovir ».

Les combinaisons d'antirétroviraux utilisées au Québec pour le traitement de l'infection par le VIH-1 incluent deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) combinés, de préférence, à un inhibiteur de l'intégrase (INI), ou encore à un inhibiteur de la protéase (IP) ou à un INNTI.

Actuellement, six associations à doses fixes d'antirétroviraux sont inscrites sur les listes des médicaments comme traitement complet de l'infection par le VIH-1 : dolutégravir/abacavir/lamivudine (Triumeq^{MC}), éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (Atripla^{MC}), elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (Genvoya^{MC}), elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ ténofovir

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

disoproxil (Stribild^{MC}), rilpivirine/emtricitabine/ténofovir alafénamide (Odefsey^{MC}), et rilpivirine/emtricitabine/ténofovir disoproxil (Complera^{MC}).

D'autres antirétroviraux figurent sur les listes en tant qu'agents simples, notamment l'atazanavir (Reyataz^{MC}), le darunavir (Prezista^{MC}), le dolutégravir (Tivicay^{MC}), l'éfavirenz (Sustiva^{MC}), le raltégravir (Isentress^{MC} et Isentress^{MC} HD) et la rilpivirine (Edurant^{MC}). Ces agents doivent être combinés avec un traitement de base optimisé tel que les associations emtricitabine/ténofovir disoproxil (Truvada^{MC} et versions génériques) et abacavir/lamivudine (Kivexa^{MC} et versions génériques), qui sont les traitements de base optimisés les plus fréquemment utilisés et ceux préconisés au Québec.

Il s'agit de la première évaluation de Pifeltro^{MC} et de Delstrigo^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études DRIVE-FORWARD (Molina 2018) et DRIVE-AHEAD (Orkin 2018) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une étude de substitution, DRIVE-SHIFT, a également été considérée (manuscrit non publié, Kumar 2018 [résumé]).

Essais cliniques sur les patients n'ayant jamais été traités

Pifeltro^{MC} (doravirine) en association avec d'autres antirétroviraux

L'étude DRIVE-FORWARD est un essai de non-infériorité, de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la doravirine comparativement à celles du darunavir potentialisé par le ritonavir, lorsqu'elle est administrée en association avec deux INTI (emtricitabine/ténofovir disoproxil ou abacavir/lamivudine, au choix de l'investigateur). Cette étude a été réalisée sur 769 adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux. Les patients inclus devaient notamment avoir une charge virale d'au moins 1 000 copies/ml et ne devaient pas présenter de résistance connue aux différentes composantes des régimes à l'étude. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la charge virale initiale et l'association d'INTI sélectionnée. Les patients ont reçu quotidiennement, pendant une période maximale de 96 semaines, 100 mg de doravirine ou 800 mg de darunavir/100 mg de ritonavir, conjointement à l'emtricitabine 200 mg/ténofovir disoproxil 300 mg ou à l'abacavir 600 mg/lamivudine 300 mg. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients dont la charge virale est inférieure à 50 copies/ml à la semaine 48. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence entre les groupes est supérieure à -10 %. Les principaux résultats d'efficacité obtenus après 48 semaines de traitement, selon la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude DRIVE-FORWARD (Molina 2018)

Paramètre d'évaluation ^a à la semaine 48	Doravirine + 2 INTI ^b (n = 383)	Darunavir/ritonavir + 2 INTI ^b (n = 383)	Différence (IC95 %)
Charge virale inférieure à 50 copies/ml	84 %	80 %	3,9 % (-1,6 % à 9,4 %) ^c
Charge virale égale ou supérieure à 50 copies/ml	11 %	13 %	s. o.

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; s. o. : Sans objet.

a Résultat exprimé en pourcentage de patients.

b Emtricitabine/ténofovir disoproxil ou abacavir/lamivudine, au choix de l'investigateur.

c Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'IC95 % de la différence entre les groupes est supérieure à -10 %.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent.
- Bien que le darunavir/ritonavir ne soit pas au Québec le traitement de premier choix des patients naïfs, c'est un comparateur adéquat pour évaluer la suppression virologique. Des données comparatives par rapport à un régime à base d'un INI auraient toutefois été intéressantes.
- Elle inclut un nombre approprié de sujets et la répartition est adéquate.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées et équilibrées entre les groupes. L'âge médian des patients est de 33 ans et la majorité des participants sont des hommes (84 %) de race caucasienne (73 %). La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée en pratique clinique au Québec.
- La marge de non-infériorité sélectionnée pour le paramètre d'évaluation principal est adéquate.

Les résultats de cette étude démontrent la non-infériorité de la doravirine comparativement au darunavir/ritonavir, en combinaison avec deux INTI, pour ce qui est de l'atteinte d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml après 48 semaines de traitement. Les résultats de l'analyse *per protocole* corroborent ceux de l'analyse principale. Les résultats des analyses de sous-groupes suggèrent que les taux de réponse virologique sont similaires entre les traitements, peu importe la charge virale initiale, la combinaison d'INTI utilisée et la valeur de base du décompte des CD4.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés incluent la diarrhée, les céphalées, les nausées, la nasopharyngite et les effets neuropsychiatriques. Leur incidence est semblable entre les groupes, à l'exception de la diarrhée qui a été rapportée à une fréquence plus élevée chez les patients du groupe darunavir/ritonavir. Bien qu'une différence en faveur de la doravirine soit observée sur la lipémie, cette dernière n'est pas considérée comme cliniquement significative par les experts consultés puisque sensiblement le même nombre de patients a dû commencer un hypolipidémiant. En somme, la doravirine, en combinaison avec deux INTI, est bien tolérée.

Une mise à jour de l'étude DRIVE-FORWARD a été effectuée après 96 semaines de traitement. Les résultats suggèrent que les réponses virologiques se maintiennent jusqu'à 96 semaines et que le profil d'innocuité de la doravirine demeure semblable.

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

Delstrigo^{MC} (doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil) comme association à doses fixes

L'étude DRIVE-AHEAD a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Delstrigo^{MC} (doravirine 100 mg/lamivudine 300 mg/ténofovir disoproxil 300 mg) comparativement à celles d'Atripla^{MC} (éfavirenz 600 mg/emtricitabine 200 mg/ténofovir disoproxil 300 mg) comme traitement complet de l'infection par le VIH-1. Le devis, les caractéristiques des patients inclus et le paramètre d'évaluation principal sont similaires à ceux de l'étude DRIVE-FORWARD. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la charge virale initiale et la co-infection au virus de l'hépatite B ou C. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'IC95 % de la différence entre les groupes est supérieure à -10 %. Les principaux résultats d'efficacité obtenus après 48 semaines de traitement, selon la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude DRIVE-AHEAD (Orkin 2018)

Paramètre d'efficacité ^a à la semaine 48	Delstrigo ^{MC} (n = 364)	Atripla ^{MC} (n = 364)	Différence (IC95 %)
Charge virale inférieure à 50 copies/ml	84,3 %	80,8 %	3,5 % (-2,0 % à 9,0 %) ^b
Charge virale égale ou supérieure à 50 copies/ml	10,7 %	10,2 %	s. o.

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

a Résultat exprimé en pourcentage de patients.

b Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'IC95 % de la différence entre les groupes est supérieure à -10 %.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent.
- Le comparateur utilisé n'est pas représentatif de la pratique clinique actuelle. Le traitement complet à base d'éfavirenz n'est pratiquement plus utilisé au Québec, principalement en raison de son profil d'innocuité défavorable. Atripla^{MC} est cependant un comparateur adéquat pour évaluer la suppression virologique. Des données comparatives par rapport à un régime à base d'un INI auraient été intéressantes.
- Elle inclut un nombre approprié de sujets et la répartition est adéquate.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées et équilibrées entre les groupes. L'âge médian des patients est de 31 ans et la majorité d'entre eux sont des hommes (85 %) de race caucasienne (48 %) ou hispanique (34 %). Les experts estiment que la population de l'étude est somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- La marge de non-infériorité sélectionnée pour le paramètre d'évaluation principal est adéquate.

Les résultats de cette étude démontrent la non-infériorité de Delstrigo^{MC} par rapport à Atripla^{MC} pour ce qui est de l'atteinte d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml après 48 semaines de traitement. Les résultats de l'analyse *per protocole* corroborent ceux de l'analyse principale. Les résultats des analyses de sous-groupes suggèrent que les taux de réponse virologique obtenus sont similaires entre les traitements, peu importe la charge virale initiale, la co-infection au virus de l'hépatite B ou C et la valeur de base du décompte des CD4.

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

En ce qui concerne l'innocuité, l'incidence d'événements indésirables liés au traitement est moindre avec Delstrigo^{MC}, comparativement à Atripla^{MC} (31 % contre 63 %). L'association à base de doravirine présente une tolérabilité neuropsychiatrique favorable par rapport à l'association à base d'éfavirenz, principalement en ce qui a trait aux étourdissements (9 % contre 37 %) et aux troubles du sommeil (12 % contre 26 %). L'incidence de réactions cutanées est également inférieure avec Delstrigo^{MC} (5 % contre 12 %). Bien qu'une différence en faveur de Delstrigo^{MC} soit observée sur la lipémie, cette dernière n'est pas considérée comme cliniquement significative par les experts consultés. De façon générale, Delstrigo^{MC} a bien été toléré et présente un profil d'innocuité plus intéressant que l'association à base d'éfavirenz.

Une mise à jour de l'étude DRIVE-AHEAD a été effectuée après 96 semaines de traitement. Les résultats suggèrent que les réponses virologiques se maintiennent jusqu'à 96 semaines et que le profil d'innocuité de Delstrigo^{MC} demeure semblable.

Essai clinique sur les patients recevant une thérapie antirétrovirale et transférant à Delstrigo^{MC}

L'étude DRIVE-SHIFT est un essai de non-infériorité, de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du transfert d'une thérapie antirétrovirale à Delstrigo^{MC} par rapport au maintien de la thérapie antirétrovirale en cours. Cette étude a été réalisée sur 673 adultes présentant une suppression virologique (charge virale inférieure à 50 copies/ml) depuis au moins 6 mois suivant un traitement antirétroviral composé d'un IP potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat, ou d'un INI potentialisé par le cobicistat, ou d'un INNTI, en association avec deux INTI. Les patients inclus ne devaient pas présenter d'antécédents d'échec virologique et de résistance connue aux différentes composantes des régimes à l'étude. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la classe d'antirétroviraux de la thérapie en cours et l'utilisation ou non d'un hypolipidémiant. Les patients ont été répartis, selon un rapport 2:1, pour transférer de leur thérapie à Delstrigo^{MC} dès le jour 1 (substitution immédiate) ou pour poursuivre leur traitement antirétroviral initial pendant 24 semaines avant de transférer à Delstrigo^{MC} (substitution retardée).

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant maintenu une charge virale inférieure à 50 copies/ml à la semaine 48 dans le groupe de substitution immédiate, comparativement à la semaine 24 dans le groupe de substitution retardée. Il est convenu que la non-infériorité est reconnue si la limite inférieure de l'IC95 % de la différence entre les traitements (substitution immédiate moins substitution retardée) est supérieure à -8 %. Les principaux résultats de l'analyse d'efficacité principale, selon la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude DRIVE-SHIFT (Kumar 2018 [résumé])

Paramètre d'efficacité ^a	Transfert à Delstrigo ^{MC} Semaine 48 (n = 447)	Poursuite du traitement en cours Semaine 24 (n = 223)	Différence (IC95 %)
Charge virale inférieure à 50 copies/ml	90,8 %	94,6 %	-3,8 % (-7,9 % à 0,3 %) ^b
Charge virale égale ou supérieure à 50 copies/ml	1,6 %	1,8 %	s. o.

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

a Résultat exprimé en pourcentage de patients.

b Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'IC95 % de la différence entre les groupes est supérieure à -8 %.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Cependant, l'absence d'insu pourrait influencer le rapport des effets indésirables et l'attrition.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent.
- Elle inclut un nombre approprié de sujets et la répartition est adéquate.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées et équilibrées entre les groupes. Les experts estiment que la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- La thérapie antirétrovirale initiale de la majorité des patients inclus est celle à base d'un IP, ce qui reflète les standards de traitement au moment où l'étude a été réalisée. Bien que le traitement de premier choix au Québec soit actuellement une thérapie antirétrovirale à base d'un INI, la population représente celle pour laquelle des transferts de traitement sont habituellement requis.
- La marge de non-infériorité de -8 % sélectionnée pour le paramètre d'évaluation principal est adéquate.

Les résultats de cette étude démontrent la non-infériorité de Delstrigo^{MC} par rapport à la poursuite du traitement antirétroviral pour ce qui est du maintien d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml à la semaine 48 dans le groupe de substitution immédiate, comparativement à la semaine 24 dans le groupe de substitution retardée. Les résultats des analyses de sous-groupes suggèrent que les taux de réponse virologique à la semaine 24 sont similaires entre les traitements, peu importe la classe d'antirétroviraux de la thérapie initiale et la valeur de base du décompte des CD4.

En ce qui a trait à l'innocuité, l'incidence des événements indésirables de tous grades est plus importante dans le groupe de substitution immédiate que dans le groupe de substitution retardée à la semaine 24. Cette observation est cependant attendue puisque les patients prenaient leur traitement depuis environ quatre ans à l'inclusion et que l'étude a été réalisée à devis ouvert. Le transfert de la thérapie antirétrovirale initiale à Delstrigo^{MC} montre un profil lipidique favorable comparativement au maintien de la thérapie en cours, mais la signification clinique de cette observation est inconnue, selon les experts consultés. En somme, Delstrigo^{MC} est bien tolérée comme traitement de substitution.

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

Résistance à la doravirine

Au cours des essais cliniques, peu de substitutions émergentes conférant une résistance à la doravirine ont été observées. Ces dernières peuvent entraîner une résistance croisée à l'éfavirenz et à la rilpivirine. De l'avis des experts, les taux de résistance à la doravirine ne sont pas inquiétants, mais l'émergence d'une résistance demeure une possibilité à considérer.

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 de ceux que l'INESSS a consultés.

Avec le progrès réalisé dans le domaine des thérapies antirétrovirales, l'espérance de vie des patients infectés par le VIH est maintenant comparable à celle de la population générale. De ce fait, les patients présentent de multiples maladies concomitantes et doivent composer avec la polypharmacie, ce qui entraîne une augmentation du nombre de comprimés à ingérer, accroît le risque d'interactions médicamenteuses et augmente l'incidence d'effets indésirables. Les cliniciens soulignent le besoin d'adapter les thérapies aux besoins des patients en tenant compte des particularités de leur situation clinique, notamment la co-médication, la présence ou l'absence de résistance, les maladies concomitantes telles que les troubles rénaux, osseux et cardiovasculaires, ainsi que les co-infections telles que l'hépatite virale et la tuberculose.

Actuellement, au Québec, la prise en charge de l'infection par le VIH pour les patients n'ayant jamais été traités s'appuie sur les lignes directrices américaines du *Department of Health and Human Services*, lesquelles ont été mises à jour en octobre 2018 (DHHS 2018). Ainsi, les combinaisons d'antirétroviraux préconisées au Québec pour le traitement initial de l'infection par le VIH incluent deux INTI combinés à un INI puisque ces associations sont efficaces et bien tolérées. Les thérapies à base d'un IP peuvent être envisagées dans certaines situations cliniques, mais celles à base d'un INNTI sont plus rarement utilisées en raison des limites qu'elles présentent. Les traitements à base d'éfavirenz, un INNTI, entraînent des taux relativement élevés d'éruptions cutanées, d'anomalies lipidiques et d'effets indésirables neuropsychiatriques, dont la dépression, les troubles cognitifs et du sommeil ainsi que les idées suicidaires. La rilpivirine, quant à elle, provoque moins d'effets indésirables que l'éfavirenz, mais son efficacité virologique est moindre chez les patients présentant une forte charge virale. Elle présente également des interactions médicamenteuses multiples, notamment avec les inhibiteurs de la pompe à protons, et doit être administrée avec un repas riche en matières grasses. De plus, les INNTI actuellement disponibles présentent un risque de résistance croisée avec une simple mutation.

La doravirine présente certains avantages, notamment un profil de tolérance acceptable, un faible risque d'interactions médicamenteuses, est offerte en comprimé unique ou sous forme d'association à doses fixes et peut être administrée avec ou sans nourriture. Par contre, des résistances ont tout de même émergé lors des essais cliniques et Delstrigo^{MC} contient du ténofovir disoproxil, lequel serait possiblement associé à une plus grande toxicité rénale et osseuse que le ténofovir alafénamide, selon les experts consultés. De plus, la doravirine n'a pas été comparée aux thérapies de premier choix, soit celles à base d'un INI. De l'avis des cliniciens, considérant l'arsenal thérapeutique actuellement disponible, la doravirine représenterait une alternative dans certaines situations cliniques où les combinaisons de premier choix sont contre-indiquées en raison d'une comorbidité, de conditions particulières ou d'une toxicité. Dans les cas où une thérapie à base d'un INNTI serait préconisée, la

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

doravirine pourrait être préférée aux autres INNTI. En effet, bien que son efficacité soit jugée comparable aux autres options, la doravirine possède un bon profil lipidique et un meilleur profil neuropsychiatrique que l'éfavirenz, entraîne moins d'interactions médicamenteuses que l'éfavirenz ou la rilpivirine, et ne présente pas les restrictions cliniques selon la charge virale de la rilpivirine. Delstrigo^{MC} aurait une place plus importante dans la thérapie que Pifeltro^{MC} puisque l'association à doses fixes en comprimé unique est généralement privilégiée.

Perspective du patient

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

Besoin de santé

Bien que plusieurs antirétroviraux soient actuellement inscrits sur les listes pour le traitement de cette infection chronique, il existe un besoin de nouveaux agents aux propriétés améliorées. En effet, considérant que les personnes infectées par le VIH-1 ont maintenant une espérance de vie qui s'apparente à celle de la population générale, l'accessibilité à un arsenal thérapeutique diversifié constitue un avantage certain. Le choix du traitement est guidé notamment par son profil de toxicité, de résistance et d'interaction médicamenteuse, ainsi que par les comorbidités du patient.

La doravirine (disponible sous la forme Pifeltro^{MC} ou Delstrigo^{MC}) représente une option thérapeutique additionnelle qui répond à ce besoin de santé en offrant une certaine souplesse dans le choix du traitement des patients au profil complexe, notamment ceux présentant un échec virologique ou une intolérance, ou développant une résistance à l'une des composantes de leur thérapie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Pifeltro^{MC}, en combinaison avec deux INTI, et Delstrigo^{MC} satisfont aux critères de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'infection par le VIH-1.

Motifs de la position unanime

- Les résultats démontrent que Pifeltro^{MC} est non inférieur à darunavir/ritonavir, en combinaison avec deux INTI, pour ce qui est de l'efficacité virologique chez les patients n'ayant jamais été traités et ne présentant pas de résistance virale à la doravirine.
- Les résultats démontrent que le traitement complet Delstrigo^{MC} est non inférieur à Atripla^{MC} pour ce qui est de l'efficacité virologique chez les patients n'ayant jamais été traités et ne présentant pas de résistance virale à la doravirine, à la lamivudine ou au ténofovir.
- L'efficacité thérapeutique est maintenue chez les patients qui présentent une suppression virologique stable avec une thérapie antirétrovirale composée d'un IP potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat, ou d'un INI potentialisé par le cobicistat, ou d'un INNTI, en association avec deux INTI, et qui transfèrent à Delstrigo^{MC}.
- Pifeltro^{MC} présente un profil d'innocuité comparable à celui du darunavir/ritonavir. Delstrigo^{MC} présente un profil d'innocuité plus favorable que celui d'Atripla^{MC}.
- Pifeltro^{MC}, en combinaison avec deux INTI, et Delstrigo^{MC} représentent une option thérapeutique additionnelle pour le traitement des patients présentant un profil complexe et ne pouvant recevoir les options standards préconisées.

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

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de Pifeltro^{MC} est de 16,65 \$. Son coût de traitement mensuel, à raison d'un comprimé par jour, est de 499,50 \$. Lorsqu'il est associé à un traitement de base optimisé, soit deux INTI, le coût de traitement mensuel est de 687,41 \$. Ce dernier se situe dans l'intervalle de celui de ses comparateurs, c'est-à-dire les agents simples administrés en ajout à un traitement de base optimisé (302 à 878 \$). Le prix de vente garanti d'un comprimé de Delstrigo^{MC} est quant à lui de 28,79 \$. Son coût de traitement mensuel, à raison d'un comprimé par jour, est de 863,70 \$. Il est comparable à celui de ses comparateurs, c'est-à-dire les agents simples associés à un traitement de base optimisé et les associations à doses fixes (302 \$ à 1 320 \$). Tous ces coûts incluent ceux en services professionnels du pharmacien.

En pharmacoeconomie, deux analyses de minimisation des coûts non publiées ont été soumises par le fabricant. Celle relative à l'évaluation de Pifeltro^{MC} se fonde sur une efficacité et une innocuité qui seraient similaires à celles de Prezista^{MC} potentialisé avec du ritonavir, lorsque ces deux thérapies sont données en association avec un traitement de base optimisé (2 INTI). Cette hypothèse est appuyée par l'étude clinique DRIVE-FORWARD. L'analyse de minimisation des coûts relative à l'évaluation de Delstrigo^{MC} se fonde sur une efficacité et une innocuité similaires à celles des associations à doses fixes contenant un INNTI, comme observé dans l'étude clinique DRIVE-AHEAD. Ces analyses portent sur un horizon temporel de 30 jours et ont été réalisées selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux où seuls les coûts directs en médicaments sont considérés.

Ainsi, le fabricant estime que Pifeltro^{MC} est moins coûteux de 147,80 \$ vis-à-vis des régimes à base de Prezista^{MC} tandis que Delstrigo^{MC} est moins coûteux de 27,95 \$ vis-à-vis des associations à doses fixes contenant un INNTI.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de ces analyses est adéquate. De fait, il adhère à l'hypothèse d'une efficacité semblable entre les thérapies antirétrovirales. De plus, bien que certaines différences subsistent entre celles-ci, notamment en ce qui concerne les modalités d'administration, la survenue d'effets indésirables, les interactions médicamenteuses et le risque de développement de résistances, il considère que ces différences ne sont pas des avantages inhérents au produit, mais plutôt des particularités favorisant ou non leur utilisation chez certains patients, selon leurs caractéristiques individuelles. Ainsi, le devis d'analyse de minimisation des coûts est jugé pertinent. Toutefois, les comparateurs inclus dans son analyse sont différents de ceux du fabricant. Seuls ceux cités par les lignes directrices du DHHS comme traitements médicamenteux initiaux recommandés pour certaines situations cliniques ont été conservés puisqu'il est attendu que les cliniciens utilisent Pifeltro^{MC} et Delstrigo^{MC} de manière similaire à ceux-ci. Par ailleurs, pour Pifeltro^{MC}, l'INESSS a seulement retenu les agents simples : il est supposé que celui-ci, administré en concomitance avec un traitement de base optimisé constitué de 2 INTI, ne remplacerait pas un comprimé unique d'associations à doses fixes afin de ne pas alourdir le fardeau associé à la prise de comprimés. Pour Delstrigo^{MC}, en plus de ces comparateurs ont été ajoutées les associations à doses fixes.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Pifeltro^{MC} aux agents simples, chacun combiné à un traitement de base optimisé, pour le traitement de l'infection par le VIH^a (INESSS)

Médicament	Coût mensuel ^{b,c}	Parts de marché ^d
Pifeltro ^{MC}	750 \$	s. o.
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE (RÉGIMES INITIAUX RECOMMANDÉS DANS CERTAINES SITUATIONS CLINIQUES)		
Coût moyen pondéré	778 \$	
Isentress ^{MC} /Isentress HD ^{MC} (lorsque non associé à Truvada ^{MC} ou Prezista ^{MC})	938 \$	37 %
Prezista ^{MC} (lorsque non associé à Isentress ^{MC} ou 3TC)	898 \$	23 %
Reyataz ^{MC} (et ses versions génériques)	638 \$	11 %
Edurant ^{MC}	659 \$	18 %
Sustiva ^{MC}	340 \$	11 %
SCÉNARIO ALTERNATIF (RÉGIMES CONTENANT UN INNTI PARMI CEUX RECOMMANDÉS DANS CERTAINES SITUATIONS CLINIQUES)		
Coût moyen pondéré	539 \$	
Edurant ^{MC}	659 \$	62 %
Sustiva ^{MC}	340 \$	38 %
SCÉNARIO ALTERNATIF (TOUS LES RÉGIMES INITIAUX RECOMMANDÉS)		
Coût moyen pondéré	829 \$	
Isentress ^{MC}	947 \$	26 %
Prezista ^{MC}	898 \$	17 %
Reyataz ^{MC} (et ses versions génériques)	638 \$	4 %
Edurant ^{MC}	659 \$	6 %
Sustiva ^{MC}	340 \$	4 %
Tivicay ^{MC}	809 \$	44 %

DHHS : *Department of Health and Human Services*; INNTI : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; INTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; s. o. : Sans objet; VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

- Agents simples recommandés par les lignes directrices du DHHS, combinés à un traitement de base optimisé pour le traitement de l'infection par le VIH.
- Les coûts considérés incluent ceux d'acquisition en médicament, des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste. Ils intègrent aussi les coûts du médicament potentialisateur, le cas échéant (ritonavir ou cobicistat).
- Le coût du traitement de base optimisé, constitué de deux INTI, associé à l'agent simple de la trithérapie a été considéré par le biais d'un coût moyen pondéré sur la base de leurs utilisations respectives en 2018, selon les statistiques de facturation de la RAMQ (188 \$). Il est supposé que cette répartition est similaire pour chaque antirétroviral constitué d'un seul ingrédient actif.
- Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ de 2018, selon le nombre d'ordonnances standardisées sur 30 jours.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, le coût de traitement mensuel avec Pifeltro^{MC} serait moins élevé que le coût moyen de ses comparateurs.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Delstrigo^{MC} aux agents simples, chacun combiné à un traitement de base optimisé, et aux associations à doses fixes pour le traitement de l'infection par le VIH^a (INESSS)

Médicament	Coût mensuel ^{b,c}	Parts de marché ^d
Delstrigo ^{MC}	912 \$	s. o.
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE (RÉGIMES INITIAUX RECOMMANDÉS DANS CERTAINES SITUATIONS CLINIQUES)		
Coût moyen pondéré	1 166 \$	
Genvoya ^{MC}	1 362 \$	59 %
Complera ^{MC}	1 225 \$	5 %
Odefsey ^{MC}	1 225 \$	7 %
Isentress ^{MC} /Isentress HD ^{MC} (lorsque non associé à Truvada ^{MC} ou Prezista ^{MC})	938 \$	9 %
Prezista ^{MC} (lorsque non associé à Isentress ^{MC} ou 3TC)	898 \$	5 %
Atripla ^{MC} (et versions génériques), Edurant ^{MC} , Reyataz ^{MC} (et versions génériques), Stribild ^{MC} et Sustiva ^{MC}	340 \$ à 1 368 \$	15 % ^e
SCÉNARIO ALTERNATIF (RÉGIMES CONTENANT UN INNTI PARMİ CEUX RECOMMANDÉS DANS CERTAINES SITUATIONS CLINIQUES)		
Coût moyen pondéré	854 \$	
Atripla ^{MC} (et ses versions génériques)	371 \$	19 %
Complera ^{MC}	1 225 \$	21 %
Odefsey ^{MC}	1 225 \$	30 %
Edurant ^{MC}	659 \$	19 %
Sustiva ^{MC}	340 \$	11 %
SCÉNARIO ALTERNATIF (TOUS LES RÉGIMES INITIAUX RECOMMANDÉS)		
Coût moyen pondéré	1 114 \$	
Genvoya ^{MC}	1 362 \$	29 %
Complera ^{MC}	809 \$	16 %
Isentress ^{MC}	947 \$	10 %
Prezista ^{MC}	898 \$	6 %
Triumeq ^{MC}	1 265 \$	26 %
Stribild ^{MC} , Atripla ^{MC} (et versions génériques), Odefsey ^{MC} , Reyataz ^{MC} (et versions génériques), Edurant ^{MC} , Sustiva ^{MC} et Tivicay ^{MC}	340 \$ à 1 368 \$	13 % ^d

DHHS : *Department of Health and Human Services*; INNTI : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; INTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; s. o. : Sans objet; VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

- Agents simples recommandés par les lignes directrices du DHHS, combinés à un traitement de base optimisé pour le traitement de l'infection par le VIH.
- Les coûts considérés incluent ceux d'acquisition du médicament, des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste. Ils intègrent aussi les coûts du médicament potentialisateur, le cas échéant (ritonavir ou cobicistat).
- Le coût du traitement de base optimisé, constitué de deux INTI, associé à l'agent simple de la trithérapie a été considéré par le biais d'un coût moyen pondéré sur la base de leurs utilisations respectives en 2018, selon les statistiques de facturation de la RAMQ (188 \$). Il est supposé que cette répartition est similaire pour chaque antirétroviral constitué d'un seul ingrédient actif.
- Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ de 2018, selon le nombre d'ordonnances standardisées sur 30 jours.
- Aux fins de simplification, les traitements disposant de moins de 5 % de parts de marché ont été réunis pour la présentation des résultats.

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

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, le coût mensuel de traitement par Delstrigo^{MC} serait moins élevé que le coût moyen de ses comparateurs. Il est aussi moins coûteux que l'association de ses trois composantes libres (947 \$, y compris les coûts associés au service professionnel du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste).

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

Deux analyses d'impact budgétaire ont été soumises par le fabricant visant l'inscription de Pifeltro^{MC} et Delstrigo^{MC} pour le traitement de l'infection par le VIH-1. Elles reposent notamment sur des données de facturation, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire (Pifeltro^{MC})

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Population considérée	Selon les données de prévalence	Nouveaux patients ^a recevant Edurant ^{MC} , Isentress ^{MC} , Isentress HD ^{MC} , Prezista ^{MC} , Sustiva ^{MC} ou Reyataz ^{MC}
Nombre estimé d'ordonnances standardisées pour la population considérée (3 ans)	■, ■ et ■	834, 739 et 650
Nombre d'ordonnances standardisées par bénéficiaire et par année	s. o.	Nouveaux patients : 6 Patients traités depuis > 1 an : 8
MARCHÉ ET TRAITEMENT COMPARATEUR		
Parts de marché de Pifeltro ^{MC} (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	8 %, 16 % et 23 %
Comparateurs ^b	■	Edurant ^{MC} , Isentress ^{MC} , Prezista ^{MC} , Sustiva ^{MC} et Reyataz ^{MC}
Provenance des parts de marché	■	33 % : Edurant ^{MC} 67 % : Autres comparateurs proportionnellement à celles dont ils disposent

a Patients naïfs de tout traitement ou modifiant leurs traitements.

b Pour le scénario de l'INESSS, Isentress^{MC} est un comparateur adéquat lorsqu'il n'est pas administré en association avec Truvada^{MC} et Prezista^{MC}. De même, Prezista^{MC} l'est lorsqu'il n'est pas administré en association avec Isentress^{MC} ou 3TC.

Une économie nette d'environ ■ \$ est estimée par le fabricant sur le budget de la RAMQ pour le remboursement de ■ ordonnances standardisées de 30 jours.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié un ensemble de paramètres. Ceux présentés plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population considérée : L'INESSS a privilégié une approche différente de celle proposée par le fabricant, en retenant uniquement les nouveaux patients, c'est-à-dire ceux naïfs de tout traitement antirétroviral et ceux qui modifieront leurs traitements, à la suite d'un échec virologique ou d'une intolérance.

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

- Parts de marché de Pifeltro^{MC} : Les parts de marché de Pifeltro^{MC} ont été augmentées, notamment à partir de l’avis des experts consultés, pour correspondre à la population considérée spécifiée précédemment. Cette modification augmente l’impact budgétaire.
- Comparateurs : Suivant l’avis des experts consultés, l’INESSS juge que l’inscription de Pifeltro^{MC} affectera seulement les pratiques de prescription pour Edurant^{MC}, Isentress^{MC}, Prezista^{MC}, Sustiva^{MC} et Reyataz^{MC}. Ces produits ont été sélectionnés afin de ne pas alourdir le fardeau du patient associé à la prise de comprimés multiples.
- Provenance des parts de marché : En se fondant sur l’opinion d’experts, l’INESSS a considéré que Pifeltro^{MC} irait chercher environ le tiers de ses parts de marché à Edurant^{MC}. En effet, celui-ci est un agent simple de la classe des INNTI, disposant d’une part de marché importante. Cette modification augmente les économies générées.

Impacts budgétaires de l’inscription de Pifeltro^{MC} sur la Liste de médicaments (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	45 753 \$	143 359 \$	281 142 \$	470 254 \$
Nombre d’ordonnances	67	209	409	685
IMPACT NET^b				
RAMQ	-1 807 \$	-5 686 \$	-12 603 \$	-12 603 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^c			-15 754 \$
	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^d			-9 452 \$

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

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

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d’une prise de parts de marché pour Pifeltro^{MC} augmentée de 25 %.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d’une prise de parts de marché pour Pifeltro^{MC} réduite de 25 %.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l’INESSS, des économies de l’ordre de 12 000 \$ sont estimées pour le budget de la RAMQ dans les trois années suivant l’inscription de Pifeltro^{MC}, pour un total de 684 ordonnances standardisées de 30 jours.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire (Delstrigo^{MC})

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Population considérée	Selon les données de prévalence	Nouveaux patients ^a recevant Atripla ^{MC} (et ses versions génériques), Complera ^{MC} , Odefsey ^{MC} , Genvoya ^{MC} , Stribild ^{MC}
Nombre estimé d'ordonnances standardisées pour la population considérée (3 ans)	■, ■ et ■	824, 1 041 et 1 277
Nombre d'ordonnances standardisées par bénéficiaire et par année	s. o.	Nouveaux patients : 6 Patients traités depuis plus d'un an : 8
MARCHÉ ET TRAITEMENT COMPARATEUR		
Parts de marché de Delstrigo ^{MC} (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	7 %, 9 % et 9 %
Comparateurs	■	Atripla ^{MC} , Complera ^{MC} , Odefsey ^{MC} , Genvoya ^{MC} , Stribild ^{MC}
Provenance des parts de marché	■	Atripla ^{MC} : 38 % ^b Complera ^{MC} : 46 % ^b Odefsey ^{MC} : 15 % ^b Genvoya ^{MC} : 1 % ^b Stribild ^{MC} : Marginal ^b

a Patients naïfs de tout traitement ou modifiant leurs traitements.

b Parts de marché moyennes pour les trois années.

Une économie nette d'environ █ \$ est estimée par le fabricant sur le budget de la RAMQ pour le remboursement de █ ordonnances standardisées sur 30 jours.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié un ensemble de paramètres. Ceux présentés plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population considérée : L'INESSS a privilégié une approche différente de celle proposée par le fabricant, en retenant uniquement les nouveaux patients, c'est-à-dire qu'il a intégré dans son analyse seulement les patients naïfs de tout traitement antirétroviral et ceux qui modifieront leurs traitements, à la suite d'un échec virologique ou d'une intolérance.
- Parts de marché de Delstrigo^{MC} : Les parts de marché ont été augmentées pour correspondre à la population considérée. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Comparateurs : L'INESSS a considéré les médicaments qui verraient leur marché diminuer consécutivement à l'inscription de Delstrigo^{MC}, soit les associations à doses fixes proposées en tant que traitements initiaux recommandés dans certaines situations cliniques par le DHHS.
- Provenance des parts de marché : En se fondant sur l'opinion d'experts, l'INESSS a considéré qu'Atripla^{MC} et ses versions génériques ainsi que Complera^{MC} fourniraient environ 95 % de leurs parts de marché à Delstrigo^{MC}, alors qu'Odefsey^{MC}, Genvoya^{MC} et Stribild^{MC} fourniraient chacun 2 % de leurs parts. Cette modification augmente les économies générées.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Delstrigo^{MC} sur la Liste de médicaments (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	69 133 \$	209 057 \$	343 538 \$	621 728 \$
Nombre d'ordonnances	80	242	398	720
IMPACT NET^b				
RAMQ	2 267 \$	5 938 \$	-249 \$	7 956 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^c			-46 137 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			44 020 \$

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

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

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prise de parts du marché d'Odefsey^{MC}, de Genvoya^{MC} et de Stribild^{MC} augmentée à 5 %.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte qu'il n'y aurait aucun transfert des parts de marché d'Odefsey^{MC}, de Genvoya^{MC} et de Stribild^{MC}.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des dépenses supplémentaires de l'ordre de 8 000 \$ sont estimées pour le budget de la RAMQ au cours des trois années suivant l'inscription de Delstrigo^{MC}, pour un total de 720 ordonnances standardisées sur 30 jours. Bien que Delstrigo^{MC} soit une thérapie jugée efficace, des coûts sont observés concernant l'impact budgétaire. Ceux-ci s'expliquent majoritairement par le transfert de patients traités ou qui auraient été traités par Atripla^{MC} et ses versions génériques, qui sont grandement moins coûteux. Toutefois, puisque le marché de cette association à doses fixes est en décroissance, des économies émergent. En effet, Delstrigo^{MC} ira plutôt capturer le marché croissant des produits plus coûteux.

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 Pifeltro^{MC} et Delstrigo^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH-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'efficacité de Pifeltro^{MC} pour obtenir une réponse virologique est non inférieure à celle de darunavir/ritonavir.
- L'efficacité de Delstrigo^{MC} pour obtenir une réponse virologique est non inférieure à celle d'Atripla^{MC}.
- Chez les patients dont la suppression virologique est stable, Delstrigo^{MC} est non inférieur à la poursuite de la thérapie antirétrovirale en cours, pour ce qui est du maintien de l'efficacité thérapeutique.
- Pifeltro^{MC}, en combinaison avec deux INTI, et Delstrigo^{MC} sont bien tolérés.
- Pifeltro^{MC}, en association avec deux INTI, et Delstrigo^{MC} représentent une option thérapeutique additionnelle pour le traitement des patients présentant un profil complexe et ne pouvant recevoir les options standards préconisées.
- Pifeltro^{MC} et Delstrigo^{MC} sont considérés comme étant des options efficaces.

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

- L'effet, sur le budget de la RAMQ, de l'inscription, de ces deux médicaments est peu significatif, à savoir des économies globales d'environ 4 000 \$.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, son remboursement constituerait une décision responsable, juste et équitable.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

L'INESSS a récemment émis des recommandations concernant d'autres agents antirétroviraux. L'inscription de ces médicaments pourrait modifier les hypothèses retenues et, donc, les conclusions qui découlent des différentes analyses effectuées. En particulier, l'INESSS estime que la taille du marché pourrait diminuer en raison d'un phénomène de concurrence accrue ou d'un profil d'innocuité plus favorable.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Department of Health and Human Services.** Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. Octobre 2018. [En ligne. Page consultée le 4 février 2019]: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- **Kumar P, Johnson M, Molina JM, et coll.** Switch to doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate (DOR/3TC/TDF) maintains virologic suppression through 48 weeks: Results of the DRIVE-SHIFT trial. *Open Forum Infect Dis* 2018;5(Suppl 1):S759-60.
- **Molina JM, Squires K, Sax PE, et coll.** Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018;5(5):e211-e220.
- **Molina JM, Squires K, Sax PE, et coll.** Doravirine (DOR) versus ritonavir-boosted darunavir (DRV+r): 96-week results of the randomized, double-blind, phase 3 DRIVE-FORWARD non inferiority trial. 22nd international AIDS conference (AIDS 2018) Amsterdam, Pays-Bas. 2018.
- **Orkin C, Squires KE, Molina JM, et coll.** Doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil continues to be non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil in treatment-naïve adults with HIV-1 infection: Week 96 results of the DRIVE-AHEAD trial. *ID Week*. San Francisco, États-Unis. 2018.
- **Orkin C, Squires KE, Molina JM, et coll.** Doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve adults with human immunodeficiency virus-1 infection: Week 48 results of the DRIVE-AHEAD trial. *Clin Infect Dis* 2019;68(4):535-44.

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

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Précisions/listes/conditions
Allergan	Botox	onabotulinumtoxinA	Pd. Inj. I.M.	50 U	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Allergan	Botox	onabotulinumtoxinA	Pd. Inj. I.M.	100 U	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Allergan	Botox	onabotulinumtoxinA	Pd. Inj. I.M.	200 U	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Merck	Keytruda	pembrolizumab	Pd. Perf. I.V.	50 mg	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Liste Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Merck	Keytruda	pembrolizumab	Sol. Perf. I.V.	25mg/ml (4 ml)	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Liste Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Merck	Keytruda	pembrolizumab	Pd. Perf. I.V.	50 mg	Modification d'une indication reconnue	Liste Établissements Médicament d'exception
Merck	Pifeltro	doravirine	Co.	100 mg	Inscription	Listes des médicaments
Merck	Delstrigo	doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil (fumarate de)	Co.	100 mg - 300 mg - 300 mg	Inscription	Listes des médicaments
N. Nordisk	Norditropin Nordiflex	somatotrophine	Sty	5 mg	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Listes des médicaments Médicament d'exception
N. Nordisk	Norditropin Nordiflex	somatotrophine	Sty	10 mg	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Listes des médicaments Médicament d'exception
N. Nordisk	Norditropin Nordiflex	somatotrophine	Sty	15 mg	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Listes des médicaments Médicament d'exception
Pfizer	Ibrance	palbociclib	Caps.	75 mg	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Listes des médicaments Médicament d'exception Inscription du fulvestrant aux listes Atténuation du fardeau économique

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Précisions/listes/conditions
Pfizer	Ibrance	palbociclib	Caps.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Listes des médicaments Médicament d'exception Inscription du fulvestrant aux listes Atténuation du fardeau économique
Pfizer	Ibrance	palbociclib	Caps.	125 mg	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Listes des médicaments Médicament d'exception Inscription du fulvestrant aux listes Atténuation du fardeau économique

