AVIS AU MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN FÉVRIER 2022

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
28 février 2022

Québec

Avis transmis au ministre le 28 février 2022

TABLE DES MATIÈRES

ABRILADA[MC] 4
TRAITEMENT DE L'ARTHRITE PSORIASIQUE, DE LA COLITE ULCÉREUSE, DE LA MALADIE DE CROHN, DE LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE, DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, DU PSORIASIS EN PLAQUES ET DE L'ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE POLYARTICULAIRE *4*

EMGALITY[MC] 16
MIGRAINE *16*

IDACIO[MC] 52
TRAITEMENT DE L'ARTHRITE PSORIASIQUE, DE LA COLITE ULCÉREUSE, DE LA MALADIE DE CROHN, DE LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE, DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, DU PSORIASIS EN PLAQUES ET DE L'ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE POLYARTICULAIRE *52*

INCRELEX[MC] 64
DÉFICIT PRIMAIRE SÉVÈRE CONFIRMÉ EN FACTEUR DE CROISSANCE INSULINOMIMÉTIQUE DE TYPE 1 ..... *64*

LORBRENA[MC] 77
CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES *77*

ALECENSARO[MC] (ALECTINIB) 92

NEXTSTELLIS[MC] 95
PRÉVENTION DE LA GROSSESSE *95*

OPDIVO[MC] 106
CANCER AVANCÉ DE L'ŒSOPHAGE, DE LA JONCTION GASTRO-ŒSOPHAGIENNE OU DE L'ESTOMAC *106*

OPDIVO[MC] 135
CANCER DE STADE PRÉCOCE DE L'ŒSOPHAGE OU DE LA JONCTION GASTRO-ŒSOPHAGIENNE *135*

PADCEV'[MC] 155
CARCINOME UROTHÉLIAL *155*

PHESGO[MC] 177
CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE *177*

RINVOQ[MC] 191
DERMATITE ATOPIQUE MODÉRÉE À GRAVE *191*

SIMLANDI[MC] 224
TRAITEMENT DE L'ARTHRITE PSORIASIQUE, DE LA COLITE ULCÉREUSE, DE LA MALADIE DE CROHN, DE LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE, DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, DU PSORIASIS EN PLAQUES ET DE L'ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE POLYARTICULAIRE *224*

SOLIRIS[MC] 236
MYASTHÉNIE GRAVE (MG) *236*

VYNDAMAX[MC] 246
CARDIOMYOPATHIE CAUSÉE PAR UNE AMYLOÏDOSE À TRANSTHYRÉTINE *246*

VYNDAQEL[MC] 251
CARDIOMYOPATHIE CAUSÉE PAR UNE AMYLOÏDOSE À TRANSTHYRÉTINE *251*

ONPATTRO[MC] (PATISIRAN) 253

TEGSEDI[MC] (INOTERSEN) 253

YUFLYMA[MC] 255
TRAITEMENT DE L'ARTHRITE PSORIASIQUE, DE LA COLITE ULCÉREUSE, DE LA MALADIE DE CROHN, DE LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE, DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, DU PSORIASIS EN PLAQUES ET DE L'ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE POLYARTICULAIRE *255*

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

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis au ministre le 28 février 2022

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

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

Dre Michèle de Guise, présidente-directrice générale par intérim, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

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

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

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

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

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

Dre Maryse Turcotte, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

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

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

Présidente

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

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dr Alex Halme, interniste et gériatre, Hôpital Pierre-Boucher, CISSS de la Montérégie-Est, chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

Me Thérèse Leroux, professeure honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

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

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

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

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

Membres citoyens

M^me^ Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : chirurgie générale, chirurgie générale oncologique, dermatologie, endocrinologie et métabolisme, hématologie, neurologie, obstétrique et gynécologie, oncologie médicale, pédiatrie, pharmacie, pneumologie, radio-oncologie et urologie.

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.

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

ABRILADA[MC]

Traitement de l'arthrite psoriasique, de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis en plaques et de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Abrilada
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : Pfizer
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue et stylo)
Teneurs : 50 mg/ml (0,4 ml et 0,8 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Abrilada[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite psoriasique, de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis en plaque et de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception

Indication reconnue

- pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme autre que rhumatoïde.

  Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

  - la personne doit avoir, avant le début du traitement, au moins 3 articulations avec synovite active, et un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
    et
  - la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :
    - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
      ou
    - la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,20 du score au HAQ;
  - un retour au travail.

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

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

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

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

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

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

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

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

Lors de la demande initiale, le médecin devra mentionner l'immunosuppresseur utilisé ainsi que la durée du traitement. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien à la dose de 40 mg aux deux semaines.

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

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12^{e} semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

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

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la contre-indication ou de l'intolérance ainsi que l'immunosuppresseur utilisé. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien de 40 mg aux deux semaines.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12^{e} semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

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

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

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

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

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

- une diminution de 2,2 points ou de 50 % sur l'échelle BASDAI à partir du score prétraitement;
  ou
- une diminution de 1,5 point ou de 43 % sur l'échelle BASFI;
  ou
- un retour au travail.

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour un maximum de 40 mg aux 2 semaines.

♦ pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave et de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme rhumatoïde.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
  - un facteur rhumatoïde positif pour la polyarthrite rhumatoïde seulement;
  - des érosions au plan radiologique;
  - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
  - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

  et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :

pour la polyarthrite rhumatoïde :
- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;

pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde :
- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
  ou
- la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :

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

- une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
- une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
- une diminution de 0,20 du score au HAQ;
- un retour au travail.

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

Pour la polyarthrite rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines. Cependant, après 12 semaines de traitement avec l'adalimumab en monothérapie, une autorisation pourra être donnée à raison de 40 mg par semaine.

Pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

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

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

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

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport à la valeur de base;
  ou

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

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

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour une dose d'induction de 80 mg suivie d'un traitement d'entretien commençant la deuxième semaine à la dose de 40 mg aux deux semaines.

♦ pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile (arthrite rhumatoïde juvénile et arthrite chronique juvénile) modérée ou grave, de forme polyarticulaire.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 5 articulations ou plus avec synovite active et l'un des 2 éléments suivants :
  - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

  et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec le méthotrexate à la dose de 15 mg/m^2 ou plus (dose maximale de 20 mg) par semaine pendant au moins 3 mois, à moins d'intolérance ou de contre-indication.

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 6 éléments suivants, soit :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,13 du score au questionnaire pédiatrique d'évaluation de l'état de santé (CHAQ) ou un retour à l'école;
  - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale du médecin (échelle visuelle analogue);
  - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale de la personne ou du parent (échelle visuelle analogue);
  - une diminution de 20 % ou plus du nombre d'articulations avec limitation de mouvement touchées.

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

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 20 mg toutes les 2 semaines, pour les enfants dont le poids est supérieur à 10 kg, mais inférieur à 30 kg, et de 40 mg toutes les 2 semaines chez ceux de 30 kg ou plus.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Abrilada[MC] est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira[MC]. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie de façon compétitive au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Plusieurs biosimilaires d'adalimumab (Amgevita[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC]) sont inscrits sur les listes des médicaments, sous certaines conditions, pour le traitement de plusieurs pathologies impliquant une réaction inflammatoire chronique, soit la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, le psoriasis en plaques et l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (AJIp). Le produit de référence Humira[MC] n'était toutefois pas inscrit pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (AJIp), le ministre ayant sursis à sa décision (INESSS 2016). Pour le traitement de l'AJIp, d'autres agents biologiques sont présentement inscrits sur les listes, tels l'abatacept (Orencia[MC]), l'étanercept (Enbrel[MC], Erelzi[MC]), l'infliximab (Remicade[MC]) et le tocilizumab (Actemra[MC]). Abrilada[MC] est approuvé par Santé Canada pour les mêmes indications que les biosimilaires d'adalimumab. Le fabricant demande qu'Abrilada[MC] soit inscrit selon les mêmes indications de paiement que celles actuellement en vigueur pour les biosimilaires d'adalimumab inscrits sur les Listes des médicaments. Il s'agit de la première évaluation d'Abrilada[MC] par l'INESSS. Cette évaluation est réalisée en concomitance avec celles d'autres biosimilaires d'adalimumab (Idacio[MC], Simlandi[MC] et Yuflyma[MC]).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Conformément au processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 14 janvier 2021. Il vient confirmer qu'Abrilada[MC] et Humira[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique de Abrilada[MC] est donc reconnue pour le traitement de l'arthrite psoriasique, de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis en plaque et de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

Mentionnons que la valeur thérapeutique d'Humira[MC] pour le traitement de l'AJIp a déjà été reconnue chez les enfants de 4 à 17 ans (INESSS 2013), puis chez ceux de 2 à 4 ans (INESSS 2016). Humira[MC] n'est toutefois pas inscrit pour le traitement de AJIp, le ministre ayant sursis à sa décision. Une revue des récentes données disponibles sur l'adalimumab en AJIp a été effectuée lors des évaluations d'Amgevita[MC] (INESSS 2021), Hulio[MC] (INESSS 2021) et Hyrimoz[MC] (INESSS 2021); celles-ci ont appuyé la valeur thérapeutique de l'adalimumab reconnue par le passé.

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

La formulation d'Abrilada[MC] ne contient pas de citrate de sodium ni d'acide citrique. Une étude récente menée en Italie a montré que les rapports sur les réactions au site d'injection liées à Humira[MC] dans une base de données nationale sur les effets indésirables des médicaments ont considérablement diminué, soit une réduction de 82 % entre 2016 et 2019 à la suite de l'introduction des formulations d'adalimumab sans citrate de 40 mg (0,4 ml) en 2016 (Pilunni 2021). Abrilada[MC] est donc susceptible d'améliorer l'observance thérapeutique, particulièrement chez la clientèle pédiatrique pour qui les formulations sans citrate sont jugées indispensables. Par ailleurs, la pertinence du format de 0,4 ml d'Abrilada[MC] est à souligner, puisqu'il permet le traitement des enfants de moins de 30 kg atteints d'AJIp.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie ou d'un stylo auto-injecteur d'Abrilada[MC] contenant 20 mg et 40 mg d'adalimumab est de [redacted] et [redacted] $, respectivement. À teneur équivalente, il est [redacted] à celui des biosimilaires d'adalimumab actuellement inscrits sur les listes (Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC]).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée qui a pour but de comparer le coût de traitement par patient avec la seringue préremplie ou du stylo auto-injecteur d'Abrilada[MC] à celui avec les biosimilaires d'adalimumab actuellement inscrits sur les listes (Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC]). Il ressort de cette analyse qu'Abrilada[MC] a un coût [redacted] à celui de ses comparateurs pour les indications reconnues faisant l'objet de cet avis. L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, et il adhère à ses conclusions.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité lors du transfert des patients du produit de référence (Humira[MC]) vers Abrilada[MC] (*switch*). Les résultats d'une étude de phase III (Fleischmann 2021), réalisée sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à grave, montrent qu'il n'y a aucune différence cliniquement significative en termes d'efficacité, d'innocuité et d'immunogénicité chez les patients qui ont été transférés d'Humira[MC] à Abrilada[MC] comparativement à ceux qui ont reçu Abrilada[MC]. Par ailleurs, l'auto-injecteur est différent de celui d'Humira[MC] (SureClick[MC]). Un transfert vers Abrilada[MC] nécessite la formation du patient par un professionnel de la santé pour favoriser la maîtrise des fonctionnalités de ce stylo.

La formulation d'Abrilada[MC] ne contient pas de citrate de sodium ni d'acide citrique qui peut causer de l'irritation et de la douleur au site d'injection (Brandelli 2019, Gely 2020, Nash 2016, Yoshida 2019) et affecter l'observance thérapeutique, particulièrement chez une clientèle pédiatrique. Pour ces raisons, il est probable que les cliniciens privilégient des formulations sans citrate pour leur clientèle pédiatrique. Il est à noter qu'à l'instar d'Humira[MC], le capuchon de l'aiguille et l'embout du piston de la seringue d'Abrilada[MC] ne contiennent pas de dérivé du latex (caoutchouc naturel sec).

Il convient de mentionner que selon les avis d'experts provenant d'une consultation antérieure, le recours à un nombre restreint de biosimilaires devrait être privilégié afin de réduire au maximum les risques d'erreur et faciliter la gestion des stocks. Toutefois, les caractéristiques spécifiques (présence ou non de citrate ou d'acide citrique, formats disponibles, présence ou non de latex) des biosimilaires d'adalimumab

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

ainsi que la volonté de réduire autant que possible le nombre de transferts entre ces formulations pourraient amener certains établissements à recourir à plus d'une formulation.

Analyse d'impact budgétaire

Le prix de la seringue préremplie et du stylo auto-injecteur d'Abrilada[MC] étant [redacted] à celui des autres biosimilaires d'adalimumab à teneur équivalente, [redacted] sur le budget de la RAMQ n'est attendu à la suite de leur inscription sur les listes des médicaments pour les indications reconnues faisant l'objet de cet avis,

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Abrilada[MC] et Humira[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- À teneur équivalente, le stylo auto-injecteur ainsi que la seringue préremplie se détaillent [redacted] que celui des biosimilaires d'adalimumab actuellement inscrits sur les listes (Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC]). De ce fait, ils sont considérés comme efficients et [redacted] n'est attendue à la suite de leur inscription sur les listes.
- Notons que les biosimilaires d'adalimumab (Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC]) ont fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle. Afin que ces constats économiques demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ces produits devrait s'appliquer à ce nouveau produit.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brandelli YN, Chambers CT, Tutelman PR, et coll**. Parent pain cognitions and treatment adherence in juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr Psychol. 2019 Oct 1;44(9):1111-9.
- **Corporation AbbVie** – Monographie Humira (2019). disponible à: https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/HUMIRA_PM_FR.pdf.
- **Gely C, Marín L, Gordillo J, et coll.** Impact of pain associated with the subcutaneous administration of adalimumab. Gastroenterol Hepatol. 2020 Jan;43(1):9-13.
- **Fleischmann, R.M., Alvarez DF, Bock AE et coll**. Long-term efficacy, safety, and immunogenicity of the adalimumab biosimilar, PF-06410293, in patients with rheumatoid arthritis after switching from reference adalimumab (Humira(R)) or continuing biosimilar therapy: week 52-92 data from a randomized, double-blind, phase 3 trial. Arthritis Res Ther. 2021;23(1):248-59.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Amgevita[MC] - Indications diverses. Québec, Qc INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Amgevita_2021_01.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Hulio[MC] - Indications diverses. Québec, Qc INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Hulio_2021_01.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira[MC]– Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Québec, Qc INESSS;2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2013/Humira_AIJ_2013_10_CAV.pdf

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

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira[MC]– Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Québec, Qc INESSS; 2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Humira_JIA_2016_06.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Hyrimoz[MC] - Indications diverses. Québec, Qc INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2021/Hyrimoz_AJIP_2021_05.pdf.
- **Nash P, Vanhoof J, Hall S, et coll.** Randomized crossover comparison of injection site pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL formulations of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Ther. 2016 Dec;3(2):257-70.
- **Pfizer Canada ULC –** Monographie Abrilada[MC] (2021). Disponible à: https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202107/Abrilada_PM_EN_252317_29-Jun-2021.pdf.
- **Pilunni D, Santuccio C, Sottosanti L, et coll**. Relationship between injection site reactions and different adalimumab formulations. Analysis of the adverse events reported in Italy in the period 2016-2019. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021;25(8):3300-5.
- **Yoshida T, Otaki Y, Katsuyama N, Seki M, Kubota J.** New adalimumab formulation associated with less injection site pain and improved motivation for treatment. Mod Rheumatol. 2019 Nov;29(6):949-53.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (février 2022)

	Produit de référence	**Médicaments biosimilaires**							
Marque de commerce	**Humira**[MC]	**Abrilada**[MC]	**Amgevita**[MC]	**Hadlima**[MC] **et Hadlima**[MC] **PushTouch**[MC]	**Hulio**[MC]	**Hyrimoz**[MC]	**Idacio**[MC]	**Simlandi**[MC]	**Yuflyma**[MC]
Fabricant	AbbVie	Pfizer	Amgen	Merck	BGP	Sandoz	Fresenius	Jamp	Celltrion
Teneur	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml	100 mg/ml
Formats disponibles									
Présentation	Seringue préremplie / Stylo (SureClick[MC])	Seringue préremplie / Stylo	Seringue préremplie / Stylo (SureClick[MC])	Seringue préremplie / Stylo (PushTouch[MC])	Seringue préremplie / Stylo (Ypsomate[MC])	Seringue préremplie / Stylo (Sensoready[MC])	Seringue préremplie / Stylo	Seringue préremplie / Stylo	Seringue préremplie / Stylo
80 mg (0,8 ml)								✓	
40 mg (0,4 ml)								✓	✓ / ✓
40 mg (0,8 ml)	✓ / ✓	✓ / ✓	✓ / ✓	✓ / ✓	✓ / ✓	✓ / ✓	✓ / ✓		
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie		✓	✓			✓			
Formulation[a]									
	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate	Sans citrate	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate	Avec acide citrique	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate	Sans citrate
Indications de paiement évaluées									
	APso, CU, MC, SAPAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[b]									
	Non	Non	Oui (capuchon d'aiguille)	Non	Non	Non	Non	Non	Non

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

Prix unitaire[c]																	
80 mg (0,8 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	[redacted]$	s. o.	s. o.	s. o.
40 mg (0,4 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	[redacted]$	[redacted]$	[redacted]$	[redacted]$
40 mg (0,8 ml)	714,24 $	[redacted]$	[redacted]$	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	[redacted]$	471,27 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.	[redacted]$	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.		s. o.		235,64 $	s. o.	s. o.	s. o.	s.o.	s.o.	s. o.	s. o.

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaque; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec douleur et inconfort à l'injection.

b Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

c Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 28 janvier 2022 ou prix soumis par le fabricant.

Bleu pâle : Autres médicaments présentement à l'étude

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

EMGALITY[MC]

Migraine

Avis transmis au ministre en févier 2022

Marque de commerce : Emgality
Dénomination commune : Galcanézumab
Fabricant : Lilly
Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue et stylo préremplis)
Teneur : 120 mg/ml (1 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

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

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement prophylactique des migraines chez les personnes ayant au moins 4 jours de migraine par mois et un diagnostic établi selon les critères de l'International Headache Society :

  - en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins 3 médicaments prophylactiques appropriés, parmi lesquels au moins un antidépresseur tricyclique, un anticonvulsivant et un antihypertenseur.

  Dans la demande initiale, le médecin doit fournir le nombre de jours de migraine par mois.

  La durée maximale de l'autorisation initiale est de 6 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 migraine par mois, par rapport à la valeur de base.

  La durée maximale des autorisations subséquentes est de 12 mois.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le galcanézumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au peptide associé au gène de la calcitonine (*calcitonin gene-related peptide*; CGRP), ce qui empêche la liaison de ce ligand à son récepteur. Le CGRP est un neuropeptide vasodilatateur qui module les signaux nociceptifs associés à la migraine. Le galcanézumab s'administre par voie sous-cutanée (S.C.) à raison d'une dose d'attaque initiale de 240 mg (2 injections S.C. consécutives de 120 mg), suivie d'une dose d'entretien de 120 mg (une injection) administrée une fois par mois. Il est indiqué « pour la prévention de la migraine chez les adultes qui ont des migraines pendant au moins 4 jours par mois ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation d'Emgality[MC] par l'INESSS pour cette indication.

Le fabricant demande une indication de paiement qui cible une population différente de celle de Santé Canada, soit pour le traitement préventif de la migraine chez les adultes qui ont au moins 4 jours de migraine par mois et qui ont présenté une réponse inadéquate, une intolérance ou une contre-indication à au moins 3 médicaments prophylactiques contre la migraine.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Selon des données canadiennes les plus récentes actuellement disponibles, 8,4 % de la population serait atteinte de migraine, tandis qu'au Québec cette proportion serait de 6,8 % (Ramage-Morin 2014). Selon les experts consultés, ces données ne tiennent pas compte des patients qui ne consultent pas pour leur maladie et qui ne reçoivent aucun traitement, ce qui sous-estime grandement la proportion de patients atteints. Ce constat est appuyé par le rapport le plus récent du *Global Burden of Disease,* qui mentionne que la migraine est la deuxième cause d'invalidité dans le monde et la première chez les femmes de 15 à 49 ans (GBD 2019, Steiner 2020). La prévalence de la migraine chronique au Canada n'est pas rapportée, mais elle serait de près de 1 % aux États-Unis (Buse 2012) et la mondiale se situerait entre 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).

Le diagnostic de la migraine repose sur les critères établis par l'*International Headache Society* (IHS 2018). Elle se définit comme une céphalée qui persiste pendant 4 à 72 heures et s'accompagne notamment de nausées, vomissements, photophobie ou phonophobie et d'au moins 2 symptômes parmi les suivants : atteinte unilatérale, qualité pulsatile, douleur d'intensité modérée à grave, aggravation lors d'activité physique. Un diagnostic de migraine est posé après 5 épisodes. 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. Quant à la migraine épisodique, elle est considérée en présence de moins de 15 jours par mois de céphalées. Bien que l'IHS ne propose pas de classification formelle à cet effet, certaines publications suggèrent une subdivision supplémentaire selon le nombre de jours de migraine mensuelle, soit épisodique à basse ou haute fréquence (Lipton 2007, Lipton 2014, Lipton 2015 SIGN 2018). Il est mentionné que les patients atteints de migraine épisodique à haute fréquence sont aussi invalidés que les patients souffrant de migraine chronique (Chalmer 2020). Il convient de mentionner que certains patients sont atteints de migraine dite réfractaire, laquelle est définie par une céphalée persistante

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

difficile à traiter ou qui ne répond pas à plusieurs traitements conventionnels (variant de 2 à 4 traitements; selon les références) (D'Antona 2019). Plusieurs définitions et critères ont été publiés pour la définir, mais aucune définition n'a été acceptée ou établie officiellement à ce jour, ce qui limite l'interprétation de données épidémiologiques sur le sujet. Parmi les patients ayant subi l'échec d'au moins 2 traitements, les cliniciens consultés estiment que 40 à 50 % sont des patients atteints de migraine chronique.

De nombreux médicaments inscrits sur les listes peuvent être utilisés afin de prévenir la migraine, notamment certains anticonvulsivants, antidépresseurs et antihypertenseurs. Toutefois, seuls le topiramate (Topamax[MC] et versions génériques), le propranolol (Inderal[MC] et versions génériques), le timolol (versions génériques), le flunarizine (version générique) et le pizotifène (Sandomigran DS[MC]) sont indiqués pour traiter la migraine. En ce qui concerne les autres traitements, bien qu'ils n'aient pas l'indication de Santé Canada pour traiter cette condition, ils sont inscrits sur les listes dans la section régulière. Selon les lignes directrices américaines (AHS) les plus récentes (Ailani 2021), les traitements oraux ayant une efficacité établie sont, en autres, le topiramate, le propranolol, le divalproex de sodium (Epival[MC] et versions génériques), le timolol, le métoprolol (Lopressor[MC] et versions génériques) et le candesartan (Atacand[MC] et versions génériques). Ceux avec une efficacité probable sont notamment l'amitriptyline (Elavil[MC] et versions génériques), la venlafaxine (Effexor[MC] et versions génériques), l'aténolol (Tenormin[MC] et versions génériques), le nadolol (Corgard[MC] et versions génériques) et le lisinopril (Zestril[MC] et versions génériques). Il convient toutefois de mentionner que le topiramate est le traitement pharmacologique ayant la meilleure preuve clinique en migraine chronique. Les autres traitements ont des données limitées et leur utilisation est basée sur leur efficacité prophylactique sur la migraine épisodique (Pringsheim 2012). Toutefois, l'efficacité de ces médicaments demeure modeste, leur usage est souvent accompagné d'effets indésirables et la majorité des patients continuent à avoir des crises de migraine malgré un usage adéquat. Par conséquent, le taux d'adhésion aux médicaments prophylactiques est relativement faible. Une étude menée sur des patients atteints de migraine chronique indique que moins d'un patient sur 3 continue à prendre son médicament 6 mois après avoir commencé un traitement prophylactique (Hepp 2015). Les crises aigües de migraine sont surtout traitées par des analgésiques, tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens, et des médicaments spécifiques à la migraine, tels les triptans. De façon paradoxale, la surconsommation de ces traitements, qui peut causer dans certains cas une céphalée médicamenteuse (céphalée rebond), fait partie des facteurs de risques qui ont été associés au processus de chronicisation (Vandenbussche 2018). Il a été rapporté qu'environ la moitié des patients atteints de migraine chronique surconsomment ces médicaments (Natoli 2010).

Le galcanézumab est le 3^{e} agent ciblant le CGRP à être évalué par l'INESSS, après l'érénumab (Aimovig[MC]) et frémanezumab (Ajovy[MC]). En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, une recommandation de ne pas inscrire l'érénumab et le frémanezumab a été rendue en décembre 2019 (INESSS 2019) et en mars 2021 (INESSS 2021), respectivement. Par ailleurs, une recommandation favorable à l'ajout de l'onabotulinumtoxinA sur les listes a été transmise au ministre en mai 2019 pour le traitement prophylactique de la migraine chronique, selon certaines conditions (INESSS 2019). À ce jour, l'érénumab et l'onabotulinumtoxinA ne sont pas inscrits, le ministre ayant sursis à sa décision. Quant au frémanezumab, il est inscrit sur les listes depuis le 2 février 2022.

Besoin de santé

La migraine est un désordre neurologique incapacitant et serait l'une des principales causes mondiales d'invalidité. Les patients atteints de migraine vivent dans la douleur et l'angoisse, ce qui limite leur

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

capacité à effectuer des activités ou à travailler et mène ainsi à l'isolement social ainsi qu'à une mauvaise qualité de vie. L'impact de la maladie serait plus important chez les patients ayant la forme chronique, épisodique à haute fréquence ou réfractaire, selon certains experts. Chez ces patients, les échecs thérapeutiques de plusieurs traitements prophylactiques oraux sont fréquents. En effet, bien que les médicaments traitant les crises aiguës de migraine (p. ex. triptans) aient une efficacité reconnue, les traitements prophylactiques pris par voie orale ont une efficacité globalement modeste et présentent des effets indésirables, ce qui limite l'adhésion thérapeutique. Le frémanezumab est une option de traitement qui a récemment été inscrite sur les listes pour les patients ayant subi l'échec thérapeutique (inefficacité, intolérance ou contre-indication) d'au moins 3 médicaments prophylactiques appropriés. Malgré les options disponibles, des patients conservent une fréquence élevée de migraines. Ainsi, il existe un besoin de nouveaux traitements efficaces, particulièrement des traitements présentant un nouveau mécanisme d'action, dont l'innocuité est favorable et l'administration facilitée.

Analyses des données

Parmi les publications analysées, l'étude CONQUER sur des patients réfractaires (Mulleners 2020), complétée par des données de prolongation de cette dernière à 6 mois (Detke 2020, Reuter 2021a) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. L'étude REGAIN (Detke 2018) en migraine chronique, les études EVOLVE-1 (Stauffer 2018) et EVOLVE-2 (Skljarevski 2018) en migraine épisodique, l'étude présentant des données d'innocuité à 12 mois (Camporeale 2018), l'étude HER-MES évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'érénumab comparativement au topiramate (Reuter 2021b) ainsi qu'une comparaison indirecte non publiée, réalisée par le fabricant, ont également été évaluées. Par ailleurs, 2 méta-analyses publiées ont également été considérées (Deng 2020, Institute for Clinical and Economic Review [ICER] 2018).

Efficacité

Utilisation du galcanézumab chez des patients atteints de migraine épisodique ou chronique et ayant déjà subi l'échec thérapeutique de 2 à 4 traitements prophylactiques (étude CONQUER)

Il s'agit d'un essai de phase IIIb multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du galcanézumab à celles d'un placebo. Elle a été réalisée sur 463 patients ayant eu un diagnostic de migraine. Pour être admis, les patients devaient être atteints de migraine épisodique (moins de 15 jours de céphalée par mois, dont au moins 4 jours de migraine) ou de migraine chronique (15 jours ou plus de céphalée par mois, dont au moins 8 jours de migraine), selon les critères diagnostics établis par l'IHS 2018. Suivant la moyenne des 3 derniers mois, ils devaient avoir eu au moins 4 jours de migraine par mois ainsi qu'au moins une journée par mois sans céphalée. De plus, les patients devaient avoir subi l'échec thérapeutique de 2 à 4 traitements prophylactiques au courant des 10 dernières années. Un échec thérapeutique est défini par une efficacité inadéquate malgré un traitement à la dose maximale tolérée pendant au moins 2 mois ou l'arrêt en raison d'effets indésirables. Les contre-indications ne sont pas considérées dans la définition. Les patients ayant subi l'échec thérapeutique de plus de 4 traitements prophylactiques étaient exclus.

La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la région et la classification de la migraine (épisodique de basse fréquence, épisodique de haute fréquence ou chronique). La migraine épisodique de basse fréquence est définie par 4 à moins de 8 jours de migraine par mois et celle de haute fréquence par 8 à moins de 15 jours de migraine par mois. L'utilisation de médicaments pour soulager la douleur aigüe, tels les triptans, était permise pendant l'étude et les patients en surconsommant étaient

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

admissibles. Toutefois, la prise concomitante de traitements prophylactiques n'était pas permise. Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir, par voie S.C., du galcanézumab (dose de charge initiale de 240 mg, puis 120 mg toutes les 4 semaines) ou un placebo pendant 12 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation moyenne de la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les paramètres d'évaluation secondaires ont été testés selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée définie par la population ayant reçu au moins une dose de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CONQUER (Mulleners 2020)

Paramètre d'évaluation (semaine 12)	Galcanézumab 120 mg[a] (n = 232)	Placebo (n = 230)	RC ou différence (IC95 %) Valeur p
PARAMÈTRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL			
Nombre de jours de migraine[b]	-4,1	-1,0	-3,1[c] (-3,9 à -2,3) p < 0,0001
PARAMÈTRES SECONDAIRES CLÉS			
Taux de réponse d'au moins 50 %[d]	37,7 %	13,3 %	3,9[e] (2,7 à 5,7) p < 0,0001
Score MSQ-RFR[f]	23,2	10,7	12,5[c] (9,2 à 15,9) p < 0,0001
AUTRES PARAMÈTRES SECONDAIRES PERTINENTS			
Nombre de jours d'utilisation de médicament traitant les crises aigües de migraine[g]	-4,2	-0,8	-3,4[c] (-4,1 à -2,7) p < 0,0001[h]
Score MIDAS[i]	-21,1	-3,3	-17,8[c] (-25,6 à -10) p < 0,0001[h]

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; MIDAS : *Migraine Disability Assessment Questionnaire;* MSQ: *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*; MSQ-RFR : *MSQ-Role Function Restrictive*; RC : Rapport de cote.

a Les patients ont reçu 240 mg de galcanézumab au jour 1 (consiste en 2 injections sous-cutanées consécutives de 120 mg), puis 120 mg toutes les 4 semaines pendant 12 semaines.

b Variation moyenne du nombre moyen de jours de migraine mensuelle durant les 12 semaines suivant la 1re injection, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours. Différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.

c Différence par rapport au placebo.

d Proportion de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine durant les 12 semaines suivant la 1re injection, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.

e Rapport de cote contre le placebo.

f Variation moyenne du score du domaine *Role Function Restrictive* (RFR) au questionnaire *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire* (MSQ) à la semaine 12, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours. Le MSQ est un questionnaire validé de 14 items rempli par le patient, qui évalue les répercussions physiques et émotionnelles de la migraine sur le fonctionnement durant une période de rappel de 4 semaines et compte 3 domaines, dont le MSQ-RFR. Ce dernier comprend 7 items mesurant les effets restrictifs de la migraine sur le travail ou les activités quotidiennes ainsi que les loisirs et les relations avec la famille et les amis. Les éléments MSQ sont évalués sur une échelle de 6 points et les scores de domaine sont additionnés et convertis sur une échelle de 0 à 100, où un score plus élevé indique un meilleur fonctionnement. La différence minimale cliniquement significative entre 2 groupes est de 3,2 points pour le domaine MSQ-RFR (Bagley 2012, Cole 2009).

g Variation moyenne du nombre moyen de jours d'utilisation mensuelle de n'importe quel médicament traitant les crises aigües de migraine (p. ex. triptans) durant les 12 semaines suivant la 1re injection, comparativement aux valeurs obtenues durant la période d'observation de 28 jours. Différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.

h L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement de la multiplicité des analyses.

i Variation moyenne du score au questionnaire *Migraine Disability Assessment Questionnaire* (MIDAS) à la semaine 12, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours. Le MIDAS est un questionnaire validé de 5 items permettant d'évaluer l'incapacité liée aux céphalées ou à la migraine en mesurant notamment l'intensité des symptômes et leur impact sur la vie quotidienne des patients. Le questionnaire évalue le nombre de jours où la migraine a limité les activités usuelles des patients dans les 3 derniers mois. Plus le score est élevé, plus l'invalidité est importante. Bien qu'aucune différence minimale cliniquement significative n'ait été établie, une analyse préliminaire suggère une différence de 5 points entre 2 groupes sur période de rappel de 3 mois en tant que différence minimale cliniquement significative (Buse 2018, Lipton 2017).

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

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- L'étude comporte un nombre suffisant de sujets selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes et ils y ont été évalués de façon similaire.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Il aurait été cependant pertinent que la répartition des patients ait également été stratifiée selon le nombre d'échecs thérapeutiques antérieurs. Une analyse de sous-groupe préspécifiée selon l'échec de 2, 3 ou 4 traitements prophylactiques est toutefois disponible.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte de la migraine.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants. Cependant, le plan statistique ne comprenait que la population totale et le sous-groupe de patients atteints de migraine épisodique. Par conséquent, les résultats du sous-groupe de patients atteints de migraine chronique n'ont pas été ajustés pour contrôler la multiplicité des analyses.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient, en moyenne, âgés d'environ 46 ans et majoritairement des femmes (86 %). De plus, environ 23 ans se sont écoulés depuis le diagnostic initial de migraine. En moyenne, 42 et 58 % des patients sont atteints de migraine chronique et épisodique, respectivement, et chez ces derniers, 73,6 % étaient à haute fréquence, ce qui représente la pratique selon les experts. Environ 45 % des patients surconsommaient des médicaments pour soulager la douleur aigüe, ce qui reflète également le contexte clinique actuel.
- À l'inclusion, le score moyen au questionnaire MIDAS correspond à une très grave invalidité et les patients ont eu en moyenne 13 jours de migraine par période de 28 jours.
- On rapporte que 58, 30 et 10 % des patients ont eu une réponse inadéquate avec 2, 3 et 4 traitements prophylactiques, respectivement. Dans le courant des 10 années précédentes, les traitements prophylactiques ayant mené à une réponse inadéquate sont notamment le topiramate (71 %), l'amitriptyline (47 %), le propranolol ou le métoprolol (45 %), le valproate ou le divalproex sodique (27 %) et l'onabotulinumtoxinA ou B (17 %).
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, le choix du placebo est considéré comme adéquat, puisque la population à l'étude regroupe des patients ayant déjà subi l'échec thérapeutique de plusieurs agents prophylactiques.

Après 12 semaines de traitement, le galcanézumab entraîne une réduction statistiquement significative du nombre de jours de migraine mensuelle, comparativement à la valeur initiale, lorsque comparé au placebo. L'ampleur des différences de réponses entre le galcanézumab et le placebo est considérée comme cliniquement significative, bien que modeste. L'effet placebo est relativement bas, ce qui est attendu dans une population de patients ayant eu plusieurs réponses inadéquates aux traitements prophylactiques. En effet, ce phénomène a déjà été observé dans des études avec d'autres anticorps

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

inhibiteurs du CGRP chez des patients ayant subi l'échec de plusieurs traitements préventifs (Ferrari 2019, Reuter 2018). La proportion de patients atteignant le seuil de 50 % de diminution du nombre de jours de migraine par mois est statistiquement supérieure dans le groupe galcanézumab, comparativement au groupe placebo. Selon les experts, il s'agit d'un paramètre d'évaluation pertinent et la proportion de patients atteignant ce niveau d'amélioration avec le galcanézumab est considérée comme cliniquement significative. Par ailleurs, des résultats exploratoires suggèrent qu'une plus grande proportion de patients atteints de migraine chronique ayant reçu du galcanézumab (54 %) ont atteint le seuil de 30 % de diminution du nombre de jours de migraine par mois, comparativement à ceux ayant reçu le placebo (24 %).

En ce qui a trait à l'utilisation de médicament traitant les crises aigües de migraine (p. ex. les triptans), le galcanézumab entraîne une diminution du nombre de jours où les patients en ont fait l'usage, comparativement au groupe recevant le placebo. Toutefois, puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses, l'analyse statistique est exploratoire.

Par ailleurs, des analyses de sous-groupes préspécifiées selon, notamment, la classification de la migraine et une réponse inadéquate préalable à 2, 3 ou 4 traitements prophylactiques ont été réalisées. Les résultats de ces analyses de sous-groupes suggèrent que le galcanézumab est plus efficace que le placebo, et ce, peu importe la classification de la migraine; le test d'interaction suggère un effet homogène entre les sous-groupes de patients ayant une migraine épisodique à basse fréquence, épisodique à haute fréquence ou chronique. En ce qui a trait au nombre d'échecs antérieurs, les données suggèrent que le galcanézumab serait plus efficace chez les patients ayant subi l'échec de 4 traitements prophylactiques, comparativement à ceux ayant subi l'échec de 3 ou 2. Bien que le test d'interaction suggère un effet hétérogène, le faible nombre de patients dans chaque sous-groupe limite les conclusions pouvant être tirées. Selon les experts, ce phénomène d'efficacité différentielle selon le nombre d'échecs est difficilement explicable et est contraire à la pratique clinique où une réponse similaire est observée, peu importe le nombre d'échecs antérieurs. Par conséquent, un effet homogène entre les sous-groupes serait plus probable. De plus, les résultats d'une autre analyse de sous-groupe préspécifiée suggèrent que le galcanézumab est plus efficace que le placebo chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à au moins 3 traitements prophylactiques oraux.

Des données de prolongation à 6 mois de l'étude CONQUER suggèrent un maintien de l'efficacité du galcanézumab et, même, une poursuite de l'amélioration (Dekte 2020, Reuter 2021a). Par ailleurs, l'efficacité telle que mesurée par le paramètre principal à 6 mois, comparativement à la valeur initiale de la phase à double insu, est similaire entre les patients ayant reçu le placebo dans la phase à double insu et ayant transféré au galcanézumab (-5,2 jours) et les patients ayant toujours reçu du galcanézumab (- 5,6 jours). Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison du devis ouvert de l'étude et l'absence d'un groupe placebo.

Utilisation du galcanézumab en cas de migraine chronique (étude REGAIN)
L'étude REGAIN est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 12 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du galcanézumab à celles d'un placebo chez 1 117 adultes atteints de migraine chronique, selon les critères diagnostics établis par l'IHS 3 (IHS 2013). Les patients exclus de cette étude sont notamment ceux ayant subi l'échec thérapeutique de 3 classes ou plus de traitement prophylactique au courant des 5 dernières années parmi

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

ceux listés dans les lignes directrices de l'AAN (Silberstein 2012); les échecs antérieurs de médicaments étaient toutefois permis. Jusqu'à un tiers des patients pouvaient poursuivre leur traitement prophylactique de façon concomitante, à certaines conditions. Les patients ont été répartis en 3 groupes pour recevoir selon un ratio 2:2:1, par voie S.C., du galcanézumab 120 mg (dose de charge initiale de 240 mg, puis 120 mg toutes les 4 semaines), du galcanézumab 240 mg toutes les 4 semaines ou un placebo pendant 12 semaines. Les résultats obtenus avec la posologie de 240 mg toutes les 4 semaines ne seront pas présentés, car elle n'a pas été approuvée par Santé Canada. Le paramètre d'évaluation principal est tel que celui de l'étude CONQUER.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les patients inclus avaient en moyenne 19 jours de migraine par mois ainsi qu'un score MIDAS correspondant à une très grave invalidité. Les résultats obtenus à 12 semaines montrent que le galcanézumab réduit davantage qu'un placebo la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine. Bien qu'un effet placebo non négligeable soit présent dans cette étude, la différence de 2,1 jours en faveur du groupe galcanézumab 120 mg est considérée comme statistiquement et cliniquement significative, bien que modeste. Il convient de mentionner que cet effet placebo plus élevé est attendu dans une population de patients ayant subi moins d'échecs thérapeutiques des traitements prophylactiques. De plus, 27,6 % des patients ayant reçu du galcanézumab 120 mg ont obtenu une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine, comparativement aux patients ayant reçu le placebo (15,4 %).

Utilisation du galcanézumab en cas de migraine épisodique (études EVOLVE-1 et EVOLVE-2)
Les études EVOLVE-1 et EVOLVE-2 sont des essais de phase III au devis identique, multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 24 semaines. Elles ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du galcanézumab à celles d'un placebo chez 1 773 adultes (total des 2 études) atteints de migraine épisodique et ayant 4 à 14 jours de migraine par mois, selon les critères diagnostics établis par l'IHS 3 (IHS 2013). Tout comme dans l'étude REGAIN, les patients exclus de cet essai sont notamment ceux ayant subi l'échec thérapeutique de 3 classes ou plus de traitement prophylactique parmi ceux listés dans les lignes directrices de l'AAN. Les patients ont été répartis en 3 groupes pour recevoir, dans un ratio 2:1:1 par voie S.C., du galcanézumab 120 mg (dose d'attaque initiale de 240 mg, puis 120 mg toutes les 4 semaines), du galcanézumab 240 mg toutes les 4 semaines ou un placebo pendant 24 semaines. Le paramètre d'évaluation principal est tel que celui de l'étude CONQUER.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les patients inclus avaient en moyenne 9 jours de migraine par mois ainsi qu'un score correspondant à une grave invalidité. Les résultats d'EVOLVE-1 obtenus à 24 semaines montrent que le galcanézumab réduit davantage qu'un placebo la fréquence mensuelle du nombre moyen de jours de migraine. Bien qu'un effet placebo non négligeable soit présent dans cette étude, la différence de 1,9 jour en faveur du groupe galcanézumab 120 mg est considérée comme statistiquement et cliniquement significative, bien que modeste. Comme mentionné ci-dessus, cet effet placebo plus élevé est attendu dans une population de patients ayant subi moins d'échecs thérapeutiques des traitements prophylactiques. De plus, 62,3 % des patients ayant reçu du galcanézumab 120 mg ont obtenu une réduction d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine, comparativement aux patients ayant reçu le placebo (38,6 %). Des résultats similaires ont été obtenus dans EVOLVE-2.

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

Innocuité

Dans l'étude CONQUER, la proportion de patients ayant rapporté au moins un effet indésirable lié au traitement est similaire entre ceux ayant reçu le galcanézumab et le placebo. Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés incluent notamment les réactions au site d'injection (douleur, induration et érythème), les nasopharyngites et l'influenza. Il est à noter qu'aucun cas d'anaphylaxie n'a été rapporté. Par ailleurs, peu de patients ont eu des effets indésirables graves, tous considérés comme non liés au traitement (2 patients dans chaque groupe). Un seul patient du groupe galcanézumab a abandonné cette étude en raison d'un rash généralisé modéré indicatif d'une hypersensibilité.

Par ailleurs, le profil d'innocuité des études REGAIN et EVOLVE-1 et 2 est cohérent avec ce qui est rapporté dans l'essai CONQUER. De plus, les données d'innocuité issues d'une étude de 12 mois à devis ouvert (Camporeale 2018), dans laquelle tous les sujets recevaient du galcanézumab une fois par mois, appuient un profil d'innocuité favorable et aucun nouveau signal n'a été rapporté.

La suppression de l'effet vasodilatateur du CGRP pourrait, en théorie, augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Cependant, les sujets ayant eu des événements cardiovasculaires récents avaient été exclus des études pivots. Des données de vie réelle avec le galcanézumab (Vernieri 2021a) et l'érénumab (Barbanti 2021, Lambru 2020, Ornello 2020) sont rassurantes et montrent que le traitement n'a pas entraîné d'événements cardiovasculaires ou cérébrovasculaires. Une étude rétrospective (n = 77) qui a évalué l'innocuité du galcanézumab, de l'érénumab et du frémanezumab abonde dans le même sens (Alex 2020). Il est à noter toutefois que la monographie du galcanézumab, tout comme celle du frémanezumab, contient une mise en garde pour les patients atteints de maladie cardiovasculaire.

Somme toute, le profil d'innocuité du galcanézumab est favorable et similaire à ce qui a été rapporté avec les autres anticorps inhibiteurs du CGRP.

Qualité de vie (étude CONQUER)

Le travail, les activités quotidiennes ainsi que les loisirs et les relations avec la famille et les amis ont été mesurés à l'aide du questionnaire validé *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire* (MSQ). Le galcanézumab entraîne une augmentation (amélioration) statistiquement significative du score du domaine *Role Function Restrictive* (RFR) comparativement au placebo et la différence minimale cliniquement significative observée entre les deux groupes a été atteinte (Bagley 2012, Cole 2009). Les experts mentionnent toutefois que ce questionnaire n'est pas utilisé en pratique. Quant au questionnaire *Migraine Disability Assessment Questionnaire* (MIDAS), qui évalue la capacité fonctionnelle et la qualité de vie, les résultats suggèrent que le galcazénumab entraîne une réduction (amélioration) du score lorsque comparé au placebo. La différence minimale cliniquement significative entre les 2 groupes, comme suggérée par une analyse préliminaire (Buse 2018, Lipton 2017), a été atteinte. Selon les experts consultés, l'amélioration du score MIDAS, bien que modeste, est pertinente en pratique clinique, car chez des patients plus gravement atteints, une amélioration de la capacité fonctionnelle et du bien-être est recherchée. Toutefois, puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses pour ce dernier, l'analyse statistique est exploratoire.

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

Il est à noter que les données de qualité de vie des études REGAIN et EVOLVE sont cohérentes avec ce qui est rapporté dans l'étude CONQUER.

Comparaisons indirectes

Le fabricant a soumis une comparaison indirecte non publiée qui a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du galcanézumab à celles de l'érénumab chez des patients atteints de migraine épisodique ou chronique et ayant présenté l'échec d'au moins 2 ou 3 traitements prophylactiques oraux, ou une intolérance à ces derniers. Cette comparaison indirecte utilise la méthode de Bucher apparié selon une approche fréquentiste afin de tenir compte des différences entre les devis et les populations des différentes études retenues. Conséquemment à l'indication demandée par le fabricant, le sous-groupe retenu pour l'appréciation de la comparaison indirecte est celui ayant présenté l'échec d'au moins 3 traitements prophylactiques, ou une intolérance à ces derniers.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- La stratégie de recherche est bien détaillée et le choix des études incluses est approprié. Cependant, un faible nombre d'études a été relevé dans la population de patients réfractaires ayant présenté l'échec de plusieurs traitements prophylactiques, ou une intolérance à ces derniers.
- Les données cliniques concernant le galcanézumab ont été obtenues chez les patients atteints de migraine épisodique et chez les patients atteints de migraine chronique et ayant présenté l'échec d'au moins 3 traitements prophylactiques, ou une intolérance à ces derniers. Les données proviennent de l'étude CONQUER et de l'analyse de sous-groupe exploratoire de l'étude REGAIN (Ruff 2019).
- Quant aux données cliniques sur le comparateur, elles ont été obtenues chez des patients ayant présenté l'échec d'au moins 3 traitements prophylactiques, ou une intolérance à ces derniers, et étant atteints de migraine épisodique (étude LIBERTY; Reuter 2018) et chez des patients étant atteints de migraine chronique (analyse de sous-groupe préspécifiée de l'étude 295 de phase II; Ashina 2018).
- En général, bien qu'il y ait quelques différences observées entre les études incluses dans cette comparaison indirecte, il est peu probable que ces différences influencent les résultats.
- Les populations des différentes études semblent globalement similaires sur les caractéristiques disponibles.
- Les paramètres d'évaluation de l'efficacité sont adéquats et incluent notamment la variation moyenne du nombre de jours de migraine mensuelle, le taux de réponse (50 % ou plus et 75 % ou plus) et le nombre moyen de jours de migraine par mois avec l'utilisation de n'importe quel traitement aigu de la migraine.
- L'innocuité comparative n'est disponible que chez les patients ayant présenté l'échec d'au moins 2 traitements prophylactiques, ou une intolérance à ces derniers. Les paramètres d'évaluation incluent les abandons de toutes causes ainsi que ceux liés aux effets indésirables.

Globalement, les résultats indiquent que le galcanézumab et l'érénumab auraient une efficacité relativement similaire chez les patients atteints de migraine épisodique ou chronique et ayant subi l'échec d'au moins 3 traitements prophylactiques. À titre informatif, bien que l'appréciation des résultats ait été faite chez des patients qui ont subi l'échec d'au moins 3 traitements prophylactiques, des résultats d'efficacité similaires ont également été obtenus chez des patients qui ont subi l'échec d'au moins 2 traitements prophylactiques.

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

Quant à l'innocuité, les seules données sont chez les patients ayant subi l'échec d'au moins 2 traitements prophylactiques. Le taux d'abandons de toutes causes et liés aux effets indésirables semblent similaires entre le galcanézumab et l'érénumab chez cette population. Selon les cliniciens consultés, ces résultats peuvent être extrapolés à la population ayant subi l'échec d'au moins 3 thérapies prophylactiques.

Dans le contexte où le seul autre anticorps inhibiteur du CGRP actuellement inscrit sur les listes est le frémanezumab, il est difficile de considérer l'érénumab en tant que comparateur pertinent pour la présente évaluation. Toutefois, dans le cadre de l'évaluation par l'INESSS du frémanezumab (INESSS 2021), il avait été jugé, à partir d'une méta-analyse en réseau non publiée, que l'efficacité et l'innocuité étaient relativement similaires entre les anticorps inhibiteurs du CGRP, notamment le frémanezumab et l'érénumab, et ce, peu importe le nombre d'échecs thérapeutiques préalables des traitements prophylactiques oraux). Ainsi, il est plausible d'extrapoler les résultats obtenus dans la comparaison indirecte non publiée de la présente évaluation aux autres anticorps inhibiteurs du CGRP, dont le frémanezumab. Ces conclusions sont également appuyées par 2 méta-analyses publiées (Deng 2020, ICER 2018).

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du galcanézumab, l'INESSS a reçu une communication de l'Association de patients Migraine Québec et de Migraine Canada. Les informations soumises proviennent d'un sondage en ligne et de témoignages.

Le sondage a été effectué auprès de 258 patients qui résident actuellement au Québec et dont une majorité des répondants provenaient de la communauté en ligne de Migraine Québec afin d'évaluer l'utilisation des anticorps inhibiteurs du CGRP et les obstacles liés à leur utilisation. La majorité des patients sont des femmes âgées de 26 à 64 ans et 66 % sont atteints de migraine chronique (au moins 15 jours de migraine par mois). Chez les patients atteints de migraine épisodique, 24 % sont atteints de migraine épisodique à haute fréquence (8 à 14 jours de migraine par mois). Les migraines affectent significativement tous les aspects de la vie des patients qui en sont atteints. En ce qui a trait aux relations personnelles et familiales, certains rapportent notamment avoir de la difficulté à planifier des activités par crainte de la prochaine crise, tandis que d'autres peuvent être contraints à l'isolement social. La vie professionnelle est aussi affectée. Certains répondants sont en congé de maladie à court ou long terme (13 %) tandis que d'autres sont en invalidité permanente (13 %). Quant à l'utilisation des anticorps inhibiteurs du CGRP, 40, 18 et 8 % des répondants prenaient de l'érénumab, du galcanézumab et du frémanezumab, respectivement, au moment du sondage, tandis que 46, 14 et 2 % avaient déjà pris de l'érénumab, du galcanézumab et du frémanezumab, respectivement. Parmi les répondants, 76 % n'avaient essayé qu'un seul de ces traitements, alors que certains autres ont fait l'essai séquentiel des 3 traitements. À titre d'exemple, 1 utilisateur d'érénumab sur 5 est subséquemment passé au galcanézumab. Plus de la moitié des répondants ayant utilisé un anticorps inhibiteur du CGRP ont signalé une réduction de la fréquence des migraines. Une diminution de l'intensité des crises a également été rapportée avec le galcanézumab dans une proportion de 73 % pour la migraine épisodique et de 53 % pour la migraine chronique. Par ailleurs, 1 utilisateur sur 5 d'érénumab ou du galcanézumab l'utilise en concomitance avec l'onabotulinumtoxinA et la majorité d'entre eux ont constaté une certaine réduction du nombre de jours de migraine par mois.

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

Les témoignages des patients ayant reçu un anticorps inhibiteur du CGRP ou étant toujours en traitement (certains depuis la commercialisation de l'érénumab) abondent tous dans le même sens, à savoir que leur qualité de vie (personnelle, familiale et professionnelle) s'est grandement améliorée avec une baisse significative du nombre de jours de migraine par mois ainsi qu'une baisse de l'intensité des crises et des visites à l'urgence. Selon leur expérience, l'efficacité des anticorps inhibiteurs du CGRP est incomparable et plusieurs rapportent que ces traitements ont changé leur vie. Plusieurs patients ont rapporté une augmentation de leur productivité et certains ont même pu recommencer à travailler. De plus, les médicaments traitant les crises aigües de migraine sont plus efficaces lors d'une crise. Les anticorps inhibiteurs du CGRP sont bien tolérés. Les patients ont rapporté peu ou pas d'effet indésirable et il n'y a eu aucun abandon en raison d'effet indésirable. De plus, les patients trouvent que les injections à la maison sont pratiques et faciles à faire. Par ailleurs, il a été souligné par certains que le parcours pour arriver à recevoir un anticorps inhibiteur du CGRP a été ardu.

En conclusion, les patients souhaitent par-dessus tout atténuer leur douleur, poursuivre leurs activités de la vie personnelle et professionnelle et améliorer leur qualité de vie.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu des communications de 2 cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Bien que plusieurs traitements prophylactiques de différentes classes puissent être utilisés, plusieurs ne sont pas officiellement indiqués en migraine. Les traitements prophylactiques oraux utilisés en migraine chronique sont présumés efficaces et sont les mêmes que ceux utilisés en migraine épisodique. Cependant, à l'exception du topiramate, il demeure que les données actuellement disponibles sur l'efficacité des traitements prophylactiques oraux en migraine chronique proviennent d'études de plus faible qualité. En plus de leur efficacité modeste, les nombreux effets indésirables associés à ces traitements oraux sont décriés (p. ex. prise de poids avec les antidépresseurs tricycliques, problèmes cognitifs avec le topiramate) et responsables de leur faible taux d'adhésion. Certains cliniciens mentionnent aussi que pendant cette période d'essais et d'erreurs avec les traitements conventionnels, la relation de confiance avec le professionnel de la santé est parfois écorchée par l'exigence de les soumettre à des traitements souvent inefficaces ou occasionnant des effets indésirables. Ils ajoutent que certains patients vont développer des comorbidités, dont la céphalée médicamenteuse liée à la surconsommation d'un traitement symptomatique (analgésiques simples ou combinés, triptans, opiacés) et une invalidité, avec ou sans arrêt de travail, résultant de la migraine, accompagnées ou non de troubles anxio-dépressifs secondaires. Par ailleurs, bien que l'onabotulinumtoxinA, qui s'administre par voie intramusculaire péricrânienne, ait de bonnes données d'efficacité en migraine chronique, plusieurs facteurs limitent son utilisation, dont son inefficacité en migraine épisodique et le fait qu'il y a peu d'injecteurs au Québec.

En ce qui concerne le besoin de santé, il se situe surtout chez les patients atteints de migraine réfractaire. En s'appuyant notamment sur les lignes directrices actuelles qui recommandent les anticorps inhibiteurs du CGRP chez les patients ayant fait l'essai d'au moins 2 traitements prophylactiques (Ailani 2021, Sacco 2019), sur la médecine factuelle ainsi que sur les risques de morbidité associés à la durée de l'intervalle nécessaire pour réaliser ces essais, les experts sont d'avis que les anticorps inhibiteurs du CGRP constituent ainsi une alternative aux traitements prophylactiques oraux usuels et pourraient être

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

envisagés chez les patients ayant subi l'échec de quelques-uns de ces traitements. Selon les experts, seuls les patients atteints de migraine épisodique à haute fréquence (moins de 15 jours de céphalée par mois, dont au moins 8 jours de migraine) ou de migraine chronique (15 jours ou plus de céphalée par mois, dont au moins 8 jours de migraine) devraient recevoir des anticorps inhibiteurs du CRGP.

Toujours selon les lignes directrices actuelles, bien qu'une réponse favorable au traitement corresponde à une réduction d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois (ou la diminution du nombre de jours de céphalée par mois), certains patients peuvent avoir des réponses variables au traitement et l'intensité des migraines ainsi que le niveau d'invalidité doivent également être pris en compte. Ce dernier propos est également soutenu par l'énoncé de position de l'*International Headache Society* (Diener 2021). Par ailleurs, certains cliniciens pourraient vouloir utiliser une réduction d'au moins 30 % du nombre de jours de migraine par mois comme paramètre d'évaluation de la réponse chez les patients atteints de migraine chronique. En effet, ce pourcentage alternatif proposé en migraine chronique est appuyé par certains auteurs (Dodick 2015, Tassorelli 2018).

Quant aux anticorps inhibiteurs du CGRP, malgré l'absence d'études comparatives directes les incluant tous, les experts sont d'avis qu'outre des différences marginales (p. ex. effets indésirables, demi-vie), leur efficacité et leur innocuité sont globalement similaires. Le choix sera adapté selon les circonstances individuelles du patient. Bon nombre de leurs patients ayant reçu un anticorps inhibiteur du CGRP ont rapporté une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine, outre une réduction de la consommation quotidienne de médicament de secours et une amélioration la qualité de vie. De plus, les cliniciens ont mentionné qu'une utilisation de plusieurs anticorps inhibiteurs du CGRP en séquence pourrait être bénéfique chez certains patients gravement malades ayant une réponse partielle. Bien qu'aucun essai à répartition aléatoire n'ait examiné la question, une étude de cas (Ziegeler 2020) et 2 petites études rétrospectives (Overeem 2021, Robbins 2019) sur des patients ayant eu notamment une réponse partielle ou des effets indésirables d'un premier anticorps inhibiteur du CGRP suggèrent que certains patients obtiennent une réponse après avoir transféré à un 2^{e} anticorps inhibiteur du CGRP. Toutefois, les patients n'ayant eu aucune réponse à un anticorps inhibiteur du CGRP risquent d'avoir une absence de réponse aux autres. Quant à l'innocuité, les experts sont d'avis qu'ils ne prescriront pas un anticorps inhibiteur du CGRP chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire (p. ex. accident vasculaire cérébral, infarctus, problème vasculaire périphérique) active ou récente (dans les 3 derniers mois), par prudence.

En pratique, les cliniciens consultés ont mentionné que l'évaluation de la réponse aux anticorps inhibiteurs du CGRP est effectuée après un essai de 3 et 6 mois chez les patients atteints de migraine épisodique ou chronique, respectivement. Quant à l'arrêt des anticorps inhibiteurs du CGRP chez les patients qui y répondent, les experts mentionnent que cette possibilité sera discutée individuellement avec chaque patient 6 à 12 mois après le début du traitement, comme suggéré par les lignes directrices européennes actuelles (Sacco 2019). En se basant sur leur pratique clinique, les experts sont d'avis qu'il est difficile de sevrer les patients, puisqu'une bonne proportion des personnes auront une récidive dans les 6 mois suivant l'arrêt de l'anticorps inhibiteur du CGRP. Ce constat est étayé notamment par 3 études longitudinales récentes (Raffaelli 2021, Terhart 2021, Vernieri 2021b), ainsi que par une étude rétrospective (Gantenbein 2021) et des données de vie réelle (De Matteis 2021).

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

Les cliniciens consultés ont mentionné que selon eux, les anticorps inhibiteurs du CGRP sont modestement plus efficaces que le topiramate et qu'ils ont un profil d'innocuité nettement supérieur. Cela est d'ailleurs appuyé par l'étude HER-MES (Reuter 2021b), qui est le premier essai à formellement faire une comparaison entre l'érénumab et le topiramate chez des patients atteints de migraine épisodique. Ils sont d'avis que ces avantages des anticorps inhibiteurs du CGRP par rapport au topiramate favoriseraient la persévérance au traitement, ce qui laisse supposer qu'ils permettent un maintien du soulagement des patients à long terme.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- La migraine est la 2e cause d'invalidité dans le monde et la première chez les femmes de 15 à 49 ans. La prise en charge de la maladie consiste notamment à réduire le nombre de jours de migraine par mois, le niveau d'intensité des crises ainsi que le niveau d'invalidité fonctionnelle.
- Après l'inscription récente du frémanezumab sur les listes de médicaments, le besoin de santé est actuellement comblé par ce traitement après l'essai d'au moins 3 médicaments prophylactiques appropriés. Toutefois, de nouveaux traitements sont toujours souhaités pour les patients atteints de migraine épisodique et chronique, notamment dotés d'un mécanisme d'action différent et d'une voie d'administration plus accommodante.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité du galcanézumab repose sur des études de bonne qualité méthodologique.
- Les données montrent que le galcanézumab réduit davantage le nombre de jours de migraine par rapport au placebo chez des patients atteints de migraine épisodique ou chronique et ayant présenté l'échec thérapeutique de 2 à 4 traitements prophylactiques, ou une intolérance à ces derniers (étude CONQUER). L'efficacité du galcanézumab semble se maintenir, et même s'améliorer chez certains patients, jusqu'à 12 mois.
- Les experts sont d'avis que ce sont ces patients réfractaires appartenant à une sous-population plus malade qui seront les plus susceptibles de se faire prescrire un anticorps inhibiteur du CGRP.
- Les données des études REGAIN et EVOLVE chez des patients ayant eu une efficacité inadéquate avec un maximum de 2 traitements prophylactiques sont cohérentes avec ce qui est rapporté dans l'étude CONQUER.
- Le galcanézumab améliore la qualité de vie et réduit l'incapacité fonctionnelle.
- Des données indirectes appuient une efficacité et innocuité similaires entre les anticorps inhibiteurs du CGRP, et ce, peu importe le nombre d'échecs thérapeutiques préalables des traitements prophylactiques oraux.
- Le profil d'innocuité est acceptable et similaire à ce qui a été rapporté avec les autres anticorps inhibiteurs du CGRP.
- Les cliniciens consultés sont d'avis que les anticorps inhibiteurs du CGRP sont modestement plus efficaces et ont un profil d'innocuité favorable par rapport au topiramate; cela est appuyé par l'étude HER-MES.
- Les experts consultés mentionnent que ce sont les patients réfractaires appartenant à une sous-population plus malade qui seront les plus susceptibles de se faire prescrire un anticorps inhibiteur du CGRP.

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

- Un sondage effectué chez des personnes avec migraine épisodique ou chronique révèle que les patients ayant été traités par un ou des anticorps inhibiteurs du CGRP, dont le galcanézumab, témoignent de leur satisfaction quant à l'efficacité, l'innocuité et l'amélioration de la qualité de vie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du galcanézumab est reconnue pour le traitement prophylactique de la migraine chez des adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

Motifs de la position unanime

- L'évaluation de la valeur thérapeutique du galcanézumab repose sur plusieurs études de bonne qualité.
- Les données évaluées permettent de reconnaître que le galcanézumab est efficace comparativement au placebo pour le traitement prophylactique de la migraine chez des adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois, et ce, peu importe le nombre d'échecs thérapeutiques préalables des traitements prophylactiques oraux. Il améliore aussi la fonctionnalité et la qualité de vie des patients par rapport à l'absence de soin.
- Le galcanézumab est bien toléré.
- Des données indirectes appuient une efficacité et innocuité similaires entre les anticorps inhibiteurs du CGRP, et ce, peu importe le nombre d'échecs thérapeutiques préalables des traitements prophylactiques oraux.
- Chez les adultes ayant au moins 4 migraines par mois, les membres jugent que le galcanézumab comble un besoin de santé considéré comme important, particulièrement chez les patients avec une atteinte plus grave. Avec l'inscription récente du frémanezumab, le galcanézumab représente une option supplémentaire en cas d'intolérance ou de contre-indication à au moins 3 traitements prophylactiques appropriés, ou d'inefficacité de ces derniers.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti du galcanézumab et de ses comparateurs pour la prévention de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois se trouve dans le tableau suivant.

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

Coûts d'acquisition du galcanézumab et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par année[c]
Galcanézumab Emgality[MC]	240 mg, puis 120 mg tous les mois, par voie sous-cutanée	554,88 $ par stylo ou seringue préremplie de 120 mg/ml (1 ml)	An 1 : 7 213 $ An 2 et plus : 6 659 $
COMPARATEURS			
Frémanezumab Ajovy[MC]	225 mg par mois ou 675 mg tous les 3 mois, par voie sous-cutanée	585,00 $ par stylo ou seringue préremplie de 225 mg/ml (1 ml)	7 020 $
Antidépresseurs tricycliques[d]	Posologie et prix variables selon l'agent, par voie orale		175 à 657 $
Anticonvulsivants[d]			197 à 336 $
Bêta-bloquants[d]			37 à 285 $
Inhibiteurs des canaux calciques[d]			506 à 526 $
Antagoniste de la sérotonine[d]			1 380 $

a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit ou l'usage clinique courant.
b Ces prix proviennent des prix soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (février 2022).
c Ce calcul présume une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les antidépresseurs tricycliques désignent l'amitriptyline et la nortriptyline. Les anticonvulsivants désignent le divalproex, la gabapentine et le topiramate. Les bêta-bloquants désignent l'aténolol, le métoprolol, le nadolol, le propranolol et le timolol. Les inhibiteurs des canaux calciques désignent la flunarizine et le vérapamil. L'antagoniste de la sérotonine désigne le pizotifène. À tous ces traitements pourraient également s'ajouter des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, mais cela ne viendrait pas changer les constats généraux sur les coûts.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Afin d'évaluer l'efficience du galcanézumab pour le traitement prophylactique des patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois, l'INESSS distingue deux sous-populations de patients, soit ceux ayant subi moins de 3 échecs d'agents prophylactiques antérieurs et ceux en ayant subi 3 ou plus. Cette façon de procéder découle du fait que le traitement standard retenu pour chacune de ces populations diffère, ce qui peut significativement affecter les différences de coûts et de bénéfices de santé résultant de l'usage du galcanézumab.

- Pour les patients ayant subi moins de 3 échecs d'agents prophylactiques antérieurs, les traitements oraux sont considérés comme les meilleurs comparateurs; ils constituent les seules options inscrites sur les listes des médicaments pouvant être utilisées pour cette indication.
- Pour les patients ayant subi 3 échecs ou plus, il est jugé raisonnable de considérer que les patients sont généralement à court d'options. Les soins de soutien seuls, composés notamment des médicaments pour traiter les crises aigües (triptans, anti-inflammatoires, etc.) seraient alors considérés comme l'option de traitement actuellement privilégiée. Toutefois, comme mentionné précédemment, le frémanezumab est inscrit sur les listes depuis le 2 février 2022, suite à l'essai d'agents prophylactiques issus d'au moins 3 classes thérapeutiques différentes. Il est donc également considéré comme une alternative au galcanézumab méritant une analyse pharmacoéconomique pour cette sous-population.

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

Patients ayant subi moins de 3 échecs antérieurs d'agents prophylactiques

Aucune analyse pharmacoéconomique n'a été réalisée par le fabricant pour cette population, puisqu'elle n'était pas ciblée par l'indication de paiement demandée. L'INESSS propose donc une analyse coût-conséquences, similaire à celles réalisées lors des évaluations de l'érénumab (INESSS 2019) et du frémanezumab (INESSS 2021), lesquelles s'étaient limitées au topiramate, à l'amitriptyline et au propranolol comme comparateurs à des fins de concision. Il formule les constats suivants :

- Sur la base des données de l'étude HER-MES (Reuter), d'une comparaison indirecte et des méta-analyses en réseau précitées, il apparaît que, pour les patients atteints de migraine épisodique, les anticorps inhibiteurs du CGRP sont modestement plus efficaces que le topiramate après 3 mois de traitement. Selon les cliniciens, ils comporteraient un profil d'innocuité plus avantageux qui favoriserait la persévérance au traitement, ce qui laisse supposer que le soulagement des symptômes des patients serait maintenu à plus long terme. Les données disponibles ne permettent toutefois pas d'extrapoler ces constats aux patients atteints de migraine chronique. Aucune comparaison n'est disponible par rapport à d'autres traitements communs issus d'autres classes thérapeutiques, comme le propranolol (bêta-bloquant) ou encore l'amitriptyline (antidépresseur tricyclique). Globalement, l'INESSS ne peut conclure sur l'efficacité et l'innocuité comparative entre le galcanézumab et les agents prophylactiques oraux.
- En ce qui concerne les modalités d'administration, le galcanézumab est administré mensuellement à l'aide d'un stylo ou d'une seringue préremplie. Certains patients pourraient préférer une injection mensuelle à la prise quotidienne de comprimés, et inversement. Par ailleurs, aucune donnée comparant ces alternatives thérapeutiques au regard de la qualité de vie des patients lié à l'administration n'est disponible. Conséquemment, aucun avantage net basé sur ce constat n'est octroyé à l'un ou l'autre de ces traitements.
- En tenant compte du coût d'acquisition, des services professionnels du pharmacien ainsi que de la marge bénéficiaire du grossiste, le coût de traitement annuel du galcanézumab (7 793 $, puis 7 202 $ les années subséquentes) est supérieur à celui du topiramate (469 $ pour 200 mg par jour), de l'amitriptyline (298 $ pour 150 mg par jour) et du propranolol (150 $ pour 160 mg par jour).

Patients ayant subi 3 échecs antérieurs ou plus des traitements prophylactiques

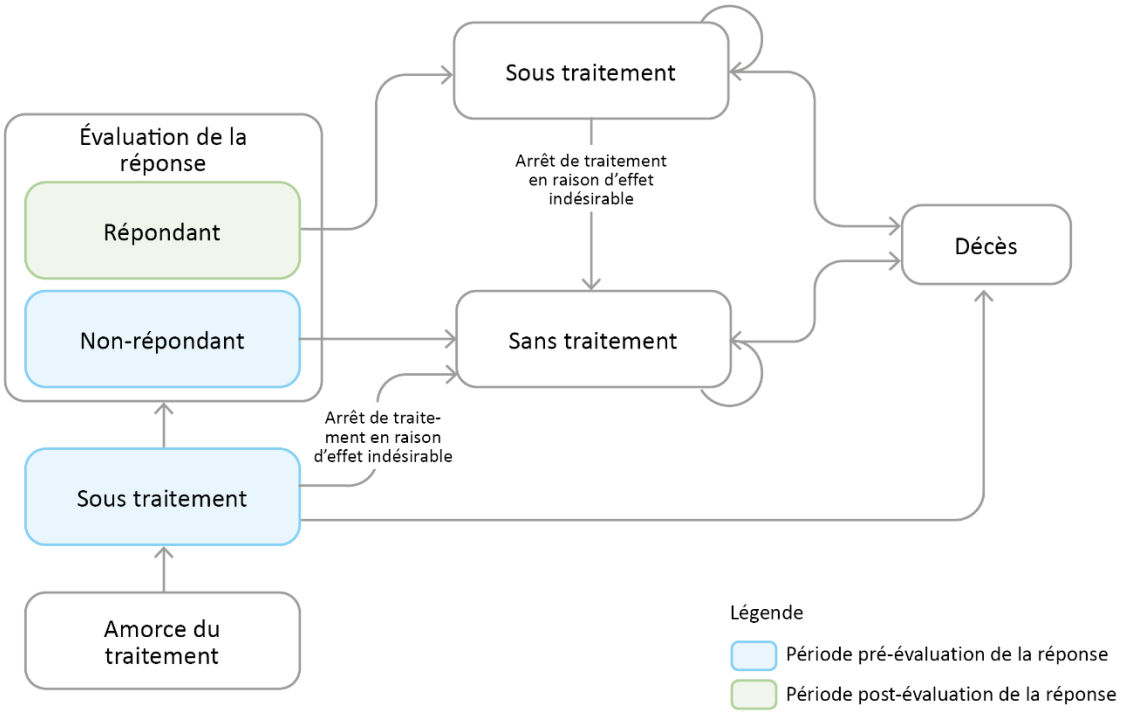
Galcanézumab en ajout aux soins de soutien comparé aux soins de soutien seuls

Deux analyses sont soumises par le fabricant elles ont entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du galcanézumab comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement préventif de la migraine chez les patients ayant subi l'échec antérieur d'au moins 3 traitements prophylactiques. La première analyse porte sur les patients atteints de migraine épisodique, alors que la deuxième porte sur ceux atteints de migraine chronique. Ces analyses :

- se basent sur le modèle de Markov décrit ci-dessous;

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

Adaptation de la figure du modèle pharmacoéconomique



La distribution du nombre moyen de migraines par mois dans la population sous étude est estimée pour chaque état de santé.

- portent sur un horizon temporel de 20 ans;
- s'appuient notamment sur les données de l'étude CONQUER pour estimer les caractéristiques des patients à l'instauration du traitement ainsi que l'effet sur la fréquence des migraines. Pour tout patient répondant au traitement et en maintenant l'usage, l'effet est présumé stable sur tout l'horizon temporel. Une perte progressive de l'effet est présumée chez les patients cessant le traitement;
- ne modélisent pas explicitement les effets indésirables. Cette démarche est justifiée par la rareté de leur occurrence, leur caractère transitoire et l'impact limité qu'ils devraient avoir sur la qualité de vie du patient et l'usage des ressources du système de santé. Par ailleurs, on considère que la modélisation des abandons de traitement reflète l'incidence des effets indésirables importants;
- retiennent des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues selon une transformation en score EQ-5D des données collectées avec le MSQ dans l'étude CONQUER;
- sont réalisées selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments ainsi que les coûts associés au suivi médical (visites de routine, visites à l'urgence et hospitalisations). À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité.

Selon le fabricant, chez les patients atteints de migraine épisodique, le RCUI du galcanézumab selon une approche déterministe est estimé à 9 057 $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), comparativement aux meilleurs soins de soutien. Selon une approche probabiliste, son RCUI est estimé

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

en moyenne à 11 423 $/QALY gagné et la probabilité qu'il soit inférieur ou égal 50 000 $/QALY gagné est de 100 %.

En ce qui concerne les patients atteints de migraine chronique, selon une approche déterministe, le galcanézumab est considéré comme une option dominante comparativement aux soins de soutien, en apportant un gain de QALY tout en réalisant des économies. Selon une approche probabiliste, les constats sont les mêmes et la probabilité qu'il soit inférieur ou égal 50 000 $/QALY gagné est de 99,4 %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate, bien qu'il déplore qu'elle ne soit pas structurée de façon à pouvoir faire une analyse qui homogénéise les patients atteints de migraine chronique et épisodique, sachant que l'indication de paiement demandée par le fabricant ne discrimine pas ces populations. Il a cependant relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et effectué des analyses en apportant les modifications suivantes :

- Ampleur de l'effet : Diverses modifications ont été apportées pour mieux modéliser l'ampleur de l'effet du galcanézumab jugée vraisemblable à la lumière des données actuellement disponibles. Ces modifications sont présentées dans le tableau ci-dessous. Les données utilisées sont issues de la publication de l'étude CONQUER ainsi que de tableaux disponibles dans son rapport sommaire clinique. Notons que, pour un patient atteint de migraine chronique, la réponse au traitement se définit par une diminution d'au moins 50 % de la fréquence (nombre de jours de migraine par mois), selon l'INESSS, alors qu'une diminution d'au moins 30 % est reconnue par le fabricant, ce qui explique certaines différences. Pour les patients atteints de migraine épisodique, une diminution d'au moins 50 % est retenue comme définition de la réponse, tant pour l'INESSS que pour le fabricant.

Taux de réponse et variation moyenne du nombre de jours de migraines du modèle pharmacoéconomique

	Fabricant		**INESSS**	
	Épisodique	Chronique	Épisodique	Chronique
TAUX DE RÉPONSE				
Galcanézumab	[redacted] %	[redacted] %	38 %	38 %
Soins de soutien seuls	[redacted] %	[redacted] %	17 %	17 %
VARIATION MOYENNE DU NOMBRE DE JOURS DE MIGRAINE PAR MOIS CHEZ LES RÉPONDANTS				
Galcanézumab	[redacted]	[redacted]	-6,57	-13,63
Soins de soutien seuls	[redacted]	[redacted]	-6,46	-11,72
VARIATION MOYENNE DU NOMBRE DE JOURS DE MIGRAINE PAR MOIS CHEZ LES NON-RÉPONDANTS				
Galcanézumab	[redacted]	[redacted]	-0,98	-2,81
Soins de soutien seuls	[redacted]	[redacted]	0,49	-1,32

- Valeurs d'utilité : Le fabricant argumente qu'il est improbable que les variations de la qualité de vie des patients découlant de l'usage du galcanézumab soient exclusivement attribuables à la variation de la fréquence des migraines. Son analyse tient donc compte d'une valeur d'utilité qui, non seulement se distingue selon la fréquence mensuelle des migraines, mais également selon le traitement reçu. Cela admet l'hypothèse selon laquelle le galcanézumab apporterait des bénéfices autres que sur la fréquence des migraines, par exemple sur l'intensité ou encore sur la durée des migraines. Bien que cela soit jugé plausible selon l'INESSS, cette démonstration n'est pas faite dans

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

les données cliniques évaluées. Conséquemment, aucune différence expliquée par l'intervention n'est retenue dans le scénario de base, mais elle est explorée en analyse de sensibilité.

- Perspective : L'analyse du fabricant tient compte des pertes de productivité qui découlent des migraines. Il est présumé que chaque addition d'un jour de migraine par mois est associée à plus d'absentéisme et de présentéisme. Un gain de productivité serait donc directement associé à la réduction moyenne du nombre de jours de migraine par mois. Le fabricant s'appuie sur les réponses portant spécifiquement sur la productivité, tirées du questionnaire MIDAS soumis aux sujets de l'étude CONQUER. Selon l'INESSS, cette méthodologie parait raisonnable, mais peut difficilement être vérifiée et les résultats comparatifs de nature descriptive n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique. Il considère qu'en raison du peu de documentation disponible à ce sujet, une incertitude demeure sur le fait que le galcanézumab puisse permettre d'atténuer les pertes de productivité occasionnées par des migraines fréquentes. Enfin, notons qu'une analyse de la productivité des patients atteints de migraine chronique inclus dans l'étude HALO-CM suggère que le frémanezumab, autre anticorps inhibiteur du CGRP aux effets similaires, ne réduit pas de façon statistiquement significative l'absentéisme chez ceux-ci (Lipton 2020). Les experts consultés relèvent toutefois que, selon leur pratique, la capacité à vaquer à des activités est nettement améliorée chez plusieurs patients prenant un anticorps inhibiteur du CGRP. Dans l'ensemble, compte tenu du fait qu'un gain de productivité dépendant du nombre de jours de migraine évités est plausible, mais incertain, l'INESSS explore ce bénéfice en analyse de sensibilité. Le scénario de base est donc réalisé selon la perspective du système public de santé et de services sociaux. Par ailleurs, l'effet sur le présentéisme est exclu de tous les scénarios.
- Horizon temporel : L'INESSS retient un horizon temporel de 20 ans dans son scénario de base, comme retenu par le fabricant. Bien que celui-ci ne permette pas d'estimer l'ensemble des coûts et des bénéfices de santé qui pourraient être observés, il est jugé adéquat. En effet, étant donné les domaines d'incertitudes importants, tel celui de l'évolution naturelle de la maladie, l'INESSS estime qu'il ne serait pas adéquat d'utiliser un horizon temporel à vie en scénario de base. Une analyse sur un horizon temporel plus court, soit de 2 ans, a également été réalisée; ce dernier correspond à celui retenu dans le rapport de l'ICER lors de son évaluation des anticorps inhibiteurs du CGRP (ICER 2018). Notons qu'un horizon temporel plus long améliore l'efficience en diluant progressivement les bénéfices inférieurs obtenus chez les non-répondants durant la période de traitement empirique.

De plus, des limites importantes ont été relevées. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Histoire naturelle : Le modèle disponible ne vient pas considérer explicitement l'histoire naturelle de la maladie. Or, la fréquence moyenne des jours de migraine peut subir au cours d'une vie des fluctuations qui sont indépendantes des traitements utilisés. D'ailleurs, plusieurs patients seront éventuellement complètement remis. Ainsi, l'évolution naturelle des patients devant recevoir les soins de soutien devrait vraisemblablement prévoir une diminution graduelle des migraines, ou encore une diminution se produisant après un certain âge. La considération de la rémission naturelle de certains patients viendrait diminuer les bénéfices attribuables au traitement. Une réévaluation fréquente de l'état du patient en l'absence de traitement permettrait de mitiger ce risque, mais les experts consultés relèvent qu'il est très difficile d'entreprendre des pauses thérapeutiques chez les patients.
- Effet du traitement après l'abandon : Peu de données sont disponibles pour apprécier l'évolution de la fréquence des migraines après l'arrêt du traitement. Le fabricant s'appuie sur le changement

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

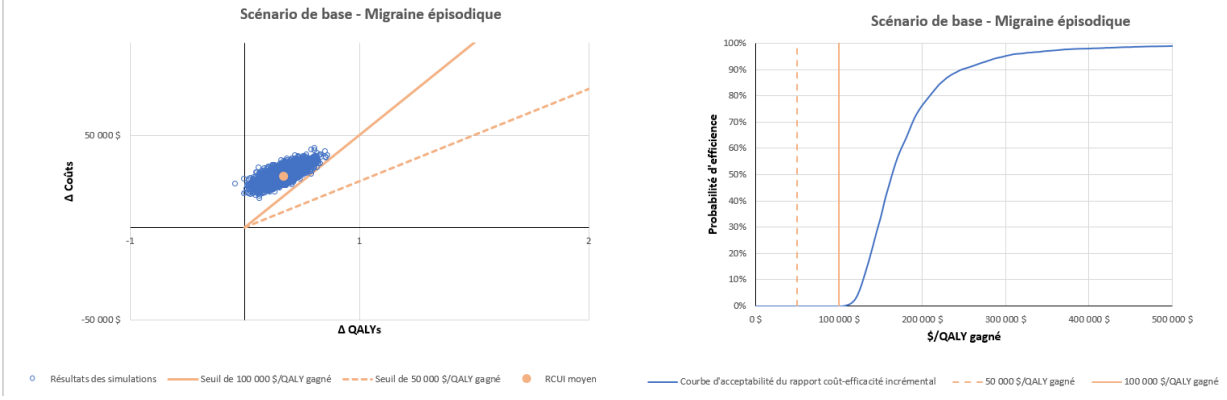
moyen observé dans la fréquence mensuelle des migraines sur une période de 4 mois après l'arrêt du traitement. Ce taux a ensuite été annualisé et présumé constant sur tout l'horizon temporel de la modélisation. Pour ceux atteints de migraine épisodique, l'effet se résorberait sur environ 1 an (Stauffer 2019). En s'appuyant sur des données non publiées issues d'un addendum du rapport sommaire clinique de l'étude CONQUER, ce délai serait plus long chez ceux atteints de migraine chronique. Tout raccourcissement de ce délai affecterait défavorablement l'efficience. L'analyse utilise cette hypothèse pour les patients qui cessent le traitement pour une raison autre qu'une non-réponse, tandis que l'effet du traitement est instantanément retiré pour les non-répondants.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le galcanézumab aux soins de soutien seuls pour les patients ayant au moins 4 jours de migraines par mois et ayant subi l'échec d'au moins 3 traitements prophylactiques

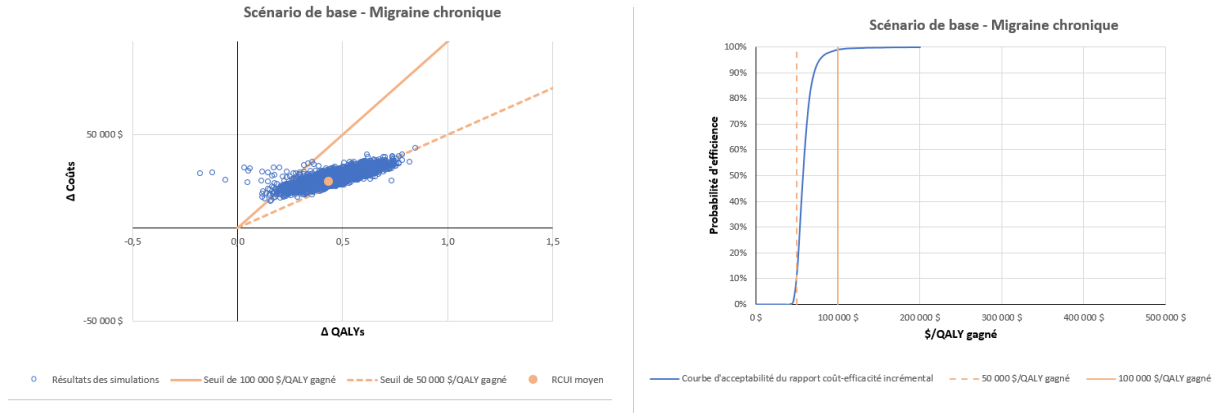
		ΔQALY	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)	Épisodique	0,72	6 554	9 057
	Chronique	2,07	-6 828	Dominant
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	Épisodique	0,69	7 882	11 423
	Chronique	1,42	-5 463	Dominant
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[b]				
1. Ampleur de l'effet	Épisodique	0,39	22 403	57 290
	Chronique	0,92	13 433	14 626
2. Valeurs d'utilité	Épisodique	0,39	14 875	38 142
	Chronique	1,08	14 354	13 242
3. Perspective	Épisodique	0,66	24 095	36 753
	Chronique	1,89	44 763	23 739
4. Horizon temporel	Épisodique	0,11	4 183	36 743
	Chronique	0,30	4 411	14 858
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]				
1+2+3	Épisodique	0,17	28 118	163 446[c]
	Chronique	0,46	26 625	57 401[c]
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES : SCÉNARIO INFÉRIEUR				
1+3	Épisodique	0,48	26 275	54 667
	Chronique	0,90	20 535	22 844
ANALYSES DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTES : SCÉNARIO SUPÉRIEUR				
1+2+3+4	Épisodique	0,03	6 357	207 000
	Chronique	0,09	6 048	67 802

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

ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES – MIGRAINE ÉPISODIQUE



ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES – MIGRAINE CHRONIQUE



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

a L'analyse du fabricant repose sur 1 000 tirages aléatoires de valeurs tirées de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse. Celle de l'INESSS repose sur 5 000 tirages.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant, notamment quant à l'effet modélisé des soins de soutien au-delà de la période empirique de traitement, ainsi qu'à l'égard de l'effet sur les visites médicales et des hospitalisations.

c Le scénario de base, selon une approche déterministe, est de 165 377 $/QALY gagné pour les patients avec migraine épisodique et de 56 009 $/QALY gagné pour les patients avec migraine chronique.

Pour les patients atteints de migraine épisodique, à la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 163 446 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il varie de 54 667 à 207 000 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité que le RCUI soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de 0 %. Pour obtenir un RCUI de 50 000 et 100 000 $/QALY gagné, un prix de vente garanti inférieur de 68 et 38 %, respectivement, doit être présumé.

Pour les patients atteints de migraine chronique, à la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 57 401 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il varie de 22 844 à 67 802 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit

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

inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné est de 14 ou 99 %, respectivement. Pour obtenir un RCUI de 50 000 $/QALY gagné, un prix de vente garanti inférieur de 10 % doit être présumé.

Comme relevé précédemment, il estimé que, parmi les patients ayant subi l'échec de 3 traitements, 40 à 50 % sont atteints de migraine chronique. En s'appuyant sur la proportion la plus proche de celle observée dans l'étude CONQUER (60 % épisodique et 40 % chronique), la moyenne pondérée du RUCI serait de 121 028 $/QALY gagné. Une analyse probabiliste tenant compte en amont de la distribution de ces 2 sous-groupes dans la population ne peut être réalisée. En repondérant les diminutions du prix attendues dans chacun des sous-groupes, un prix de vente garanti inférieur de 45 % permettrait d'atteindre la moyenne pondérée d'un RCUI de 50 000 $/QALY gagné. Pour obtenir une moyenne pondérée de 100 000 $/QALY gagné, la diminution du prix de vente garanti à présumer est de 23 %.

Galcanézumab comparé au frémanezumab

Le fabricant n'a pas soumis d'analyse comparativement aux autres anticorps inhibiteurs du CGRP. Puisque le frémanezumab a récemment été inscrit sur les listes, il est appelé à devenir le standard de soin dans la population ciblée par le galcanézumab et une analyse d'efficience comparativement à celui-ci est réalisée. L'appréciation d'un ensemble de comparaisons indirectes précitées appuie l'hypothèse selon laquelle les anticorps inhibiteurs du CGRP comportent une efficacité et une innocuité globalement similaires. Sur cette base, une analyse de minimisation des coûts est retenue. Celle-ci tient compte d'une période de traitement empirique de 6 mois, d'un taux de réponse de 37 % et d'un horizon temporel d'au plus 10 ans.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le galcanézumab au frémanezumab pour le traitement préventif de la migraine (INESSS)

Durée de l'horizon temporel	Coût différentiel[a]
1 an	133 $
2 ans	-62 $
5 ans	-463 $
10 ans	-1 132 $

a Les estimations incluent les coûts d'acquisition en médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Il en ressort que, dès la 2e année de traitement, le galcanézumab est une option moins coûteuse que le frémanezumab selon leurs prix de vente garantis soumis à l'INESSS, pour des bénéfices de santé similaires. Notons que le frémanezumab peut être administré tous les 3 mois ou tous les mois, tandis que le galcanézumab est administré exclusivement mensuellement.

Rappelons que lors de l'évaluation du frémanezumab (INESSS 2021), son efficience n'a pas été établie comparativement aux agents prophylactiques oraux et il a été réputé inefficient comparativement aux soins de soutien pour les patients ayant subi au moins 3 échecs antérieurs.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

La migraine entraîne un fardeau pour la personne qui en est atteinte et pour son entourage. La maladie peut contraindre 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. Le

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

galcanézumab pourrait augmenter les capacités et la productivité des patients atteints de migraine, bien qu'une démonstration reste à être réalisée.

Par ailleurs, selon les cliniciens consultés, pour des patients disposant d'une assurance privée ou couverts par la mesure de la RAMQ du *patient d'exception*, les anticorps inhibiteurs du CGRP sont en très grande majorité prescrits par un faible nombre de spécialistes ou de médecins de famille ayant une bonne connaissance de la migraine. Or, si cette tendance se maintient après l'inscription du galcanézumab, des problèmes d'accès à ces traitements sont à prévoir. Cela s'explique notamment par la capacité de suivi limitée des neurologues ainsi que par la perception par certains cliniciens des produits biologiques comme étant des produits de spécialité. Les cliniciens consultés sont d'avis que la prescription des anticorps inhibiteurs du CGRP devrait être encouragée auprès de non-spécialistes, notamment compte tenu de leur profil d'innocuité favorable par rapport à certains traitements oraux.

Les cliniciens, en accord avec les consensus d'experts, considèrent le galcanézumab pour les patients atteints de migraine qui n'ont pas répondu à quelques traitements prophylactiques pris par voie orale. À la lumière de ces informations, en raison de son coût de traitement différentiel significatif et du nombre très important de patients ayant au moins 4 jours de migraines par mois (estimé à environ 50 000 patients selon des hypothèses épidémiologiques), il serait raisonnable de recommander l'essai de 3 classes de traitement prophylactique oral, dont l'usage est notamment basé sur un plus grand recul clinique.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant pour évaluer l'incidence budgétaire du galcanézumab dans la prévention de la migraine chez les adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant subi l'échec d'au moins 3 traitements prophylactiques. 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 les tableaux ci-dessous.

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

Patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois, sans égard au nombre d'échecs de traitements prophylactiques

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre d'adultes assurés par le RPAM	[redacted]	3 182 961
Prévalence de la migraine	[redacted] %	s. o.
Proportion des patients diagnostiqués	[redacted] %	s. o.
Prévalence de la migraine diagnostiquée	s. o.	6,8 %
Fréquence selon la classification		
Épisodique	[redacted] %	89 %
Chronique	[redacted] %	11 %
Proportion de patients ≥ 4 jours de migraine par mois et recevant une prophylaxie, respectivement		
Épisodique	[redacted] et [redacted] %	21 et 85 %
Chronique	[redacted] et [redacted] %	100 et 100 %
Nombre annuel de patients qui reçoivent ou devraient recevoir une prophylaxie	[redacted]	58 194, 58 775 et 59 363 (sur 3 ans)
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du galcanézumab (sur 3 ans)	s. o.	6, 8 et 11 %
Provenance de ses parts de marché		
Antidépresseurs tricycliques	s. o.	30 %
Anticonvulsivants		46 %
Bêta-bloquants		15 %
Inhibiteurs des canaux calciques		9 %
Intégration des patients dans l'analyse	s. o.	Au milieu de l'année
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût annuel de traitement par patient		
Galcanézumab	[redacted] (An 1), puis [redacted] $	7 213 (An 1), puis 6 659 $
Frémanezumab	[redacted] $	7 020 $
Antidépresseurs tricycliques	[redacted] $	175 à 657 $
Anticonvulsivants	[redacted] $	197 à 336 $
Bêta-bloquants	[redacted] $	37 à 285 $
Inhibiteurs des canaux calciques	[redacted] $	506 à 526 $

RPAM : Régime public d'assurance médicaments; s. o. : Sans objet.

En cohérence avec la demande formulée à l'INESSS, le fabricant n'a pas réalisé d'analyse portant sur l'ensemble des patients atteints de migraine et ayant au moins 4 jours de migraine par mois. Toutefois, puisque ses analyses portent spécifiquement sur les patients présentant l'échec de 3 traitements antérieurs, un sous-groupe de patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois, quelques-unes de ses hypothèses ont été présentées ci-dessus.

Globalement, selon les hypothèses retenues, des coûts de 90 M$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du galcanézumab, pour le traitement de 6 400 patients. Ces résultats ne tiennent pas compte de l'inscription du frémanezumab, lequel pourrait

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

être donné à environ 3 100 patients d'ici 3 ans compte tenu de son inscription pour le traitement des personnes ayant subi l'échec de 3 traitements antérieurs.

Patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant subi l'échec d'au moins 3 traitements antérieurs

En ce qui concerne le sous-groupe de patients ayant subi l'échec d'au moins 3 traitements antérieurs, les hypothèses additionnelles portant sur cette population sont présentées dans le tableau ci-dessous. Notons que celles concernant les coûts et la provenance des parts de marché sont identiques.

Paramètre	**Valeurs** (valeurs alternatives)		
	Fabricant	**INESSS**	
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT			
Nombre de patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois qui reçoivent ou devraient recevoir une prophylaxie	[redacted]	58 194	
Proportion de patients expérimentés à au moins 3 agents prophylactiques			
Patients avec 4 à 14 migraines par mois	[redacted] %	23 %	
Patients avec 15 migraines ou plus par mois	[redacted] %	33 %	
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	15 817, 15 975 et 16 134	
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS			
Parts de marché du galcanézumab (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	11, 15 et 19 % (±30 %)	
Provenance de ses parts de marché		Scénario 1	Scénario 2
Frémanezumab	[redacted] %	0 %	100 %
Antidépresseurs tricycliques	[redacted] %	30 %	0 %
Anticonvulsivants	[redacted] %	46 %	0 %
Bêta-bloquants	[redacted] %	15 %	0 %
Inhibiteurs des canaux calciques	[redacted] %	9 %	0 %
Intégration des patients dans l'analyse	Au début de l'année	Au milieu de l'année	

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients distincts engendrait une incidence budgétaire sur 3 ans de [redacted] $ pour la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet de représenter adéquatement l'impact budgétaire attendu à la lumière des hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement, de l'utilisation relative des comparateurs et des parts de marché attendues du galcanézumab. Néanmoins, il ne peut adhérer à toutes les hypothèses formulées. Les modifications ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées plus bas.

- Nombre de patients admissibles au traitement : L'INESSS estime un nombre de sujets ayant au moins 4 jours de migraine par mois inférieur à celui du fabricant. Il s'appuie sur un calcul interne dérivé d'une table de catégorisation rapportée dans une étude épidémiologique de Lipton (2007), alors que le fabricant s'appuie sur son appréciation globale de diverses études. En ce qui concerne la proportion de patients qui auront subi l'échec de 3 traitements antérieurs au cours des 3 prochaines années, elle se révèle difficile à estimer, puisque les proportions issues de la documentation scientifique dépendent du milieu de soin. Le fabricant s'est basé sur les études

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

CONQUER et EVOLVE 1 et 2. Cependant, l'INESSS rappelle que les études EVOLVE 1 et 2 excluaient les patients ayant subi l'échec de 3 traitements ou plus, alors que CONQUER excluait ceux ayant subi l'échec de plus de 4 traitements. Conséquemment, la proportion de ceux ayant fait l'essai d'au moins 3 traitements est nécessairement sous-estimée en s'appuyant sur ces études. C'est pourquoi il a plutôt retenu les estimations utilisées antérieurement, lesquelles avaient été dérivées d'avis d'expert. Dans l'ensemble, les modifications apportées rehaussent l'impact budgétaire.

- Parts de marché du galcanézumab : L'INESSS estime qu'elles seront supérieures à celles prévues par le fabricant. Pour obtenir ses estimations, il s'est appuyé sur l'observation du nombre de patients ayant reçu un anticorps inhibiteur du CGRP couvert par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Il est noté que les conditions dans lesquelles les patients ont reçu un anticorps inhibiteur du CGRP sont similaires à celles prévues par l'indication attendue pour le paiement du galcanézumab. En 2 ans, environ 1 000 patients ont fait l'essai d'un anticorps inhibiteur du CGRP, dont près de 800 sont toujours traités par ces derniers. L'interprétation de ces données est limitée par la faible rétrospective et par le caractère restrictif de l'accès en patient d'exception, lequel exige des cliniciens de remplir un formulaire de demande à la RAMQ sans critère spécifique préétabli. Il est remarqué que la grande majorité des demandes sont réalisées par des neurologues. Comme mentionné précédemment, cela est cohérent avec les avis des experts, lesquels notent que les médecins de famille pourraient être réticents à prescrire les anticorps inhibiteurs du CGRP avant que leur patient consulte un neurologue. À la lumière de ces constats, en tenant notamment compte du fait qu'un formulaire de médicament d'exception standardisé serait dorénavant disponible pour les médecins de famille, et que les experts consultés jugent que la prescription devrait être encouragée chez les non-spécialistes, il a été jugé raisonnable de prévoir que 3 000 patients recevraient un anticorps inhibiteur du CGRP d'ici 3 ans. Notons que cette estimation est inférieure à ce qui avait été calculé à partir d'une autre approche lors de l'évaluation du frémanezumab (INESSS 2021). De ces constats, les parts de marché attendues du galcanézumab seraient alors de 19 % après 3 ans, plutôt que [redacted] %. Cette modification rehausse l'impact budgétaire.

Ces analyses comportent une limite, car ne permettent pas d'estimer le nombre de patients distincts qui auront reçu le galcanézumab après 3 ans, puisque le taux de réponse au traitement n'est pas explicitement modélisé. En effet, il est présumé que les parts de marché signifiées chaque année tiennent compte des arrêts de traitement qui se produiront entre chacune des années.

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

Impacts budgétaires de l'inscription d'Emgality[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement préventif de la migraine chez les patients ayant subi l'échec thérapeutique (inefficacité, intolérance ou contre-indication) d'au moins trois traitements prophylactiques (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	6 161 160 $	14 329 962 $	24 838 468 $	45 329 590 $
Nombre de personnes	1 708	2 396	3 098	3 098[c]
RAMQ[d]	1 540 290 $	4 878 901 $	10 199 637 $	16 618 828 $
Nombre de personnes[d]	427	959	1 549	1 549[c]
IMPACT NET[e]				
RAMQ	5 947 322 $	13 816 158 $	23 936 866 $	43 700 345 $
RAMQ[f]	3 314 971 $	3 821 910 $	6 011 026 $	13 147 906 $
RAMQ[d]	41 305 $	15 529 $	-100 586 $	-43 751 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[g]		30 590 242 $
		Scénario supérieur[h]		62 235 851 $

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.
b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Ce nombre indique le nombre total de patients toujours en traitement après 3 ans.
d Les estimations tiennent compte de l'inscription du frémanezumab et de l'hypothèse selon laquelle le galcanézumab prendrait 25, 40 et 50 % des parts de marché des anticorps inhibiteurs du CGRP.
e Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
f Les estimations déduisent de l'impact budgétaire les coûts qui découleraient du traitement des patients traités par un anticorps inhibiteur du CGRP, remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ dans les 3 prochaines années.
g Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de 30 % des parts de marché du galcanézumab (8, 11 et 13 % sur 3 ans).
h Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 30 % des parts de marché du galcanézumab (14, 20 et 25 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 44M $ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du galcanézumab, pour le traitement d'environ 3 100 patients. Cela étant, sachant que le frémanezumab a été inscrit au cours de cette évaluation, et que le galcanézumab compétitionnera pour le même marché que ce dernier, il est attendu que des économies soient observées en réalité, de l'ordre de 44 000 $ (scénario 2). Cela s'appuie sur l'hypothèse selon laquelle environ 1 550 de ces patients recevraient spécifiquement le galcanézumab après 3 ans.

À partir de l'analyse pharmacoéconomique, selon l'estimation voulant que 40 % des patients ciblés par cette sous-population soient atteints de migraine chronique, un prix de vente garanti inférieur de 44 et 23 % permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 et 100 000 $/QALY gagné, respectivement. Lorsque ces réductions du prix de vente garanti sont appliquées aux estimations budgétaires, il appert que des coûts additionnels respectifs de l'ordre de 23,8 et 33,3 M$ seraient plutôt présumés sur le budget de la RAMQ après l'inscription du galcanézumab.

Incidence budgétaire de l'inscription d'Emgality[MC], traduite en autres ressources médicales

Sans égard à l'inscription récente du frémanezumab, l'inscription du galcanézumab pour le traitement préventif des patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant subi l'échec thérapeutique

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

(inefficacité, intolérance ou contre-indication) d'au moins 3 traitements prophylactiques antérieurs représente un coût important pour le système de santé québécois, estimé à 44 M$ pour le traitement de 3 098 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts sur 3 ans et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

Coûts en soins de santé équivalant à 43 700 345 $ sur trois ans (INESSS)

Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	85 $/heure	171 764 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	84 400 $/place	173 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	194 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	256 $/jour	56 901 jours

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- La migraine entraîne un fardeau pour la personne qui en est atteinte et pour son entourage. Ainsi, pour les patients réfractaires aux traitements usuels, de nouveaux médicaments sont souhaités, notamment dotés d'un mécanisme d'action différent et d'une voie d'administration plus accommodante.
- L'ensemble des données suggère que le galcanézumab est plus efficace que le placebo chez des patients atteints de migraine épisodique ou chronique, et ce, peu importe le nombre d'échecs antérieurs des traitements prophylactiques oraux. De plus, le galcanézumab améliore la qualité de vie et réduit l'incapacité fonctionnelle des patients, comparativement au placebo.
- Les cliniciens consultés sont d'avis que les anticorps inhibiteurs du CGRP sont modestement plus efficaces et ont un profil d'innocuité favorable par rapport au topiramate; cela est appuyé par l'étude HER-MES.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le galcanézumab est administré de façon sous-cutanée, mensuellement, pour un coût annuel de traitement de 7 213 $ l'an 1, puis de 6 659 $ les années subséquentes. Le coût annuel des autres traitements prophylactiques oraux varie de 37 à 1 380 $.
- Le frémanezumab, autre inhibiteur des anticorps du CGRP, a un coût annuel de 7 020 $.

<u>Ensemble des patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois</u>

- L'efficience du galcanézumab ne peut être évaluée comparativement au topiramate ou à d'autres agents prophylactiques oraux, en raison de l'impossibilité de formuler un constat fiable et suffisamment étayé sur l'efficacité et l'innocuité comparative.

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

Patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant subi l'échec de 3 prophylaxies

- Comparativement aux soins de soutien seuls, le galcanézumab a un RCUI moyen estimé à 163 446 $/QALY gagné pour les patients atteints de migraine épisodique et de 57 401 $/QALY gagné pour les patients atteints de migraine chronique. L'usage du galcanézumab est donc plus efficient chez les patients atteints de migraine chronique que chez les patients atteints de migraine épisodique.
- En tenant compte de la distribution relative attendue des patients atteints de migraine chronique (40 %) et de migraine épisodique (60 %) dans ce sous-groupe, le galcanézumab a un RCUI moyen estimé à 121 028 $/QALY gagné.
- Ces ratios s'appuient sur l'estimation du gain cumulatif en qualité de vie, sur un horizon temporel de 20 ans, attribuable à la diminution moyenne de la fréquence mensuelle des migraines dans la population traitée. Seuls les aspects économiques ayant un impact sur le système de santé sont considérés. De plus, ils tiennent compte d'un remboursement du traitement qui serait uniquement soutenu pour les patients répondant au traitement, à savoir ceux obtenant une réduction d'au moins 50 % de la réduction de la fréquence de leur migraine après 6 mois. De plus, la modélisation ne permet pas de tenir compte du fait que la fréquence des migraines se résorbera naturellement avec le temps chez certains patients, sans égard au traitement, ce qui diminuerait l'ampleur des bénéfices attribuables à ce dernier à long terme. Cette limite structurelle fait que les ratios sont vraisemblablement sous-estimés.
- Comparativement au frémanezumab, le galcanézumab est moins coûteux à long terme, et ce, pour une efficacité et une innocuité jugée globalement similaires.

Effets sur la santé de la population

- En raison de son coût de traitement différentiel significatif et du nombre très important de patients ayant au moins 4 jours de migraines par mois (estimés à environ 50 000 patients, selon des hypothèses épidémiologiques), il serait raisonnable de recommander l'essai d'au moins 3 classes de traitements prophylactiques oraux appropriés, dont l'usage est notamment basé sur un plus grand recul clinique.

Capacité organisationnelle

- À ce jour, pour les patients disposant d'une assurance privée ou étant couverts par la mesure de la RAMQ du *patient d'exception*, les anticorps inhibiteurs du CGRP sont principalement prescrits par des spécialistes. Or, si cette tendance se maintient advenant l'inscription du galcanézumab, un important problème d'accessibilité est à prévoir, en raison notamment de la capacité de suivi limitée des neurologues et du fait que certains médecins de famille moins familiarisé avec la migraine puissent percevoir les produits biologiques comme étant des produits de spécialité. Les cliniciens consultés sont d'avis que la prescription des anticorps inhibiteurs du CGRP devrait être encouragée auprès de non-spécialistes, notamment compte tenu de leur profil d'innocuité favorable par rapport à certains traitements oraux.

Fardeau budgétaire

Ensemble des patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois

- L'INESSS estime qu'entre 50 000 et 60 000 patients, couverts par le régime public d'assurance-médicaments (RPAM) et ayant au moins 4 jours de migraine par mois seraient admissibles au galcanézumab. En présumant une indication reconnue pour le paiement de toute cette population,

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

environ 6 300 patients recevraient le galcanézumab après 3 ans, ce qui aurait un impact budgétaire net de 90 M$, réparti sur cette période. Ces estimations ne tiennent pas compte de l'inscription récente du frémanezumab.

Patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant subi l'échec de 3 prophylaxies

- L'INESSS estime que, dans cette niche plus spécifique, 15 000 à 16 000 patients sont couverts par le RPAM et admissibles au galcanézumab.
- Il a été jugé raisonnable de considérer, d'après les consultations effectuées, que 19 % des patients admissibles seraient traités au galcanézumab 3 ans après son inscription.
- Des analyses ne tenant pas compte de l'inscription récente du frémanezumab ni des remboursements attendus d'anticorps inhibiteurs du CGRP par la mesure du patient d'exception de la RAMQ suggèrent un impact budgétaire net sur 3 ans de l'ordre de 44 M$ pour le traitement de 3 100 patients.
- En tenant compte de l'inscription récente du frémanezumab, l'inscription du galcanézumab occasionnerait des économies sur 3 ans de l'ordre de 44 000 $ pour le traitement d'environ 1 500 patients.

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 Emgality[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique de la migraine chez des adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant fait l'essai d'au moins 3 traitements prophylactiques appropriés.

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

Motifs de la position unanime

- Les membres sont d'avis que le galcanézumab a démontré son efficacité contre le placebo pour le traitement prophylactique des migraines en plus d'avoir un profil d'innocuité favorable et un impact positif sur la fonctionnalité et la qualité de vie.
- Les membres considèrent que les anticorps inhibiteurs du CGRP ont une efficacité et une innocuité similaires.
- Le galcanézumab représente une possibilité de traitement chez les patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant subi l'échec thérapeutique (y compris intolérances ou contre-indications) d'au moins 3 traitements prophylactiques appropriés.
- Pour les patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois, le galcanézumab est beaucoup plus coûteux que les traitements prophylactiques oraux. En l'absence de données comparatives fiables avec ces derniers, l'INESSS n'est cependant pas en mesure d'évaluer adéquatement l'efficience du galcanézumab pour cette indication.
- L'impact budgétaire attendu pour le traitement des patients ayant au moins 4 jours de migraines par mois est jugé trop élevé.
- Les membres jugent qu'il serait plus raisonnable de rembourser le galcanézumab pour les patients ayant fait l'essai d'au moins 3 traitements prophylactiques, en raison de son coût de traitement différentiel significatif et du nombre très important de patients ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

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

- Pour les patients ayant eu une réponse inadéquate à 3 traitements prophylactiques selon l'analyse jugée la plus plausible, comparativement aux soins de soutiens seuls, le ratio coût-utilité du galcanézumab administré en ajout à ces derniers est jugé élevé, ce qui en fait une option non efficiente. Il est toutefois jugé être un traitement efficient, comparativement au frémanezumab, à la lumière de ses bénéfices similaires, pour un coût inférieur. Cela étant, les membres soulèvent que le frémanezumab a précédemment été jugé non efficient (INESSS 2021). Dans l'ensemble, le galcanézumab est jugé non efficient pour ces patients.
- L'impact budgétaire pour ce même sous-groupe de patients est considéré comme élevé, mais il est reconnu que sa validité externe est compromise, puisqu'il ne tient pas compte de l'inscription récente du frémanezumab sur les listes pour cette indication reconnue de paiement.
- Lorsque l'inscription récente du frémanezumab est prise en considération, il appert que des économies seraient occasionnées par l'inscription du galcanézumab, ce qui est jugé favorable pour le budget de la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement d'Emgality[MC], pour le traitement prophylactique de la migraine chez des adultes ayant au moins 4 jours de migraine par mois et ayant fait l'essai d'au moins 3 traitements prophylactiques appropriés, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉE

- **Alex A, Vaughn C, Rayhill M.** Safety and yolerability of 3 CGRP monoclonal antibodies in practice: A retrospective cohort study. Headache. 2020;60(10):2454-62.
- **Ailani J, Burch RC, Robbins MS, et coll.** The American Headache Society consensus statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache. 2021 (7):1021-39.
- **Ashina M, Tepper S, Brandes JL, et coll.** Efficacy and safety of erenumab (AMG 334) in chronic migraine patients with prior preventative treatment failure: a subgroup analysis of a randomized double-blind, placebo-controlled study. Cephalagia. 2018;38(10):1611-21.
- **Bagley CL, Rendas-Baum R, Maglinte GA, et coll.** Validating Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 in episodic and chronic migraine. Headache. 2012;52(3):409-21.
- **Barbanti P, Aurilia C, Cevoli S, et coll.** Long-term (48 weeks) effectiveness, safety, and tolerability of erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine in a real world: Results of the EARLY 2 study. Headache. 2021;61(9):1351-63.
- **Buse DC, Lipton RB, Hallström Y, et coll.** Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. Cephalalgia. 2018;38(10):1622-31.
- **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.
- **Camporeale A, Kudrow D, Sides R, et coll.** A phase 3, long-term, open-label safety study of galcanezumab in patients with migraine. BMC Neurol 2018;18(1):188.
- **Chalmer MA, Hansen TF, Lebedeva ER, et coll.** Proposed new diagnostic criteria for chronic migraine. Cephalalgia. 2020;40(4):399-406.
- **Cole JC, Lin P, Rupnow MF.** Minimal important differences in the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) version. Cephalalgia. 2009;29(11):1180-7.

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

- **D'Antona L, Matharu M.** Identifying and managing refractory migraine: barriers and opportunities? J Headache Pain 2019;20(1):89.
- **De Matteis E, Affaitati G, Frattale I, et coll.** Early outcomes of migraine after erenumab discontinuation: data from a real-life setting. Neurol Sci 2021;42(8):3297-303.
- **Deng H, Li GG, Nie H, et coll.** Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. BMC Neurol 2020;20(1):57.
- **Detke H.** Galcanezumab in patients with treatment-resistant migraines: Results from the open-label phase of the CONQUER Phase 3 Trial. 72nd American Academy of Neurology 2020. [En ligne. Page consultée le 26 janvier 2022] Disponible à : https://www.aan.com/MSA/Public/Events/Details/13333
- **Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et coll.** Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology. 2018;91(24):e2211-21.
- **Diener HC, Ashina M, Durand-Zaleski I, et coll.** Health technology assessment for the acute and preventive treatment of migraine: A position statement of the International Headache Society. Cephalalgia. 2021;41(3):279-93.
- **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.
- **Eli Lilly Canada Inc.** Monographie de produit Emgality[MC]. Toronto; révisée en septembre 2020.
- **Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et coll.** Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet. 2019;394(10203):1030-40
- **Gantenbein AR, Agosti R, Gobbi C, et coll.** Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment - a real-life cohort study. Cephalalgia. 2021;41(11-12):1181-86.
- **GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators.** Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020;396(10258):1204-22
- **Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).** The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211.
- **Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).** The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalagia. 2013;33(9):629-808.
- **Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et coll.** Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. Cephalalgia. 2015;35(6):478-88.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Aimovig[MC]-Migraine. Québec. Qc :INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2019/Aimovig_2019_11.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ajovy[MC]-Migraine.Québec. Qc :INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2021/Ajovy_2021_03.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Botox[MC]-Migraine chronique.Québec. Qc :INESSS;2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Botox_migraine_2019_04.pdf
- **Institute for Clinical Economic Review (ICER).** 3 juillet 2018. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) inhibitors as preventive treatments for patients with episodic or chronic migraine: Effectiveness and value. Disponible à: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Migraine_Final_Evidence_Report_070318.pdf
- **Lambru G, Hill B, Murphy M, et coll.** A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. J Headache Pain 2020;21(1):61.

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

- **Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et coll.** Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology. 2007;68(5):343-9.
- **Lipton RB, Serrano D, Pavlovic, JM, et coll.** Improving the classification of migraine subtypes: an empirical approach based on factor mixture models in the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. Headache. 2014;54(5): 830–49.
- **Lipton RB, Silberstein SD.** Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. Headache. 2015;55 Suppl 2:103-22.
- **Lipton, RB, Desai, P, Sapra, S**. How much change in headache-related disability is clinically meaningful? Estimating minimally important difference (MID) or change in MIDAS using data from the AMPP study. Headache. 2017; 57: S113–226. Abstract PF52.
- **Lipton RB, Cohen JM, Gandhi SK, et coll.** Effect of fremanezumab on quality of life and productivity in patients with chronic migraine Neurology Aug 2020,95(7).
- **Mulleners WM, Kim BK, Lainez MJA, et coll.** Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet Neurol 2020;19:814-25.
- **Natoli J, Manack A, Dean B, et coll.** Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. Cephalalgia. 2010;30(5):599–609.
- **Ornello R, Casalena A, Frattale I, et coll.** Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. J Headache Pain 2020;21(1):32.
- **Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, et coll.** Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. Cephalalgia. 2021 13:3331024211048765.
- **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.
- **Raffaelli B, Terhart M, Overeem LH, et coll.** Migraine evolution after the cessation of CGRP(-receptor) antibody prophylaxis: a prospective, longitudinal cohort study. Cephalalgia. 2021:3331024211046617.
- **Ramage-Morin PL, Gilmour H.** Prevalence of migraine in the Canadian household population. Health Rep 2014;25(6):10-6.
- **Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, et coll.** Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. Cephalalgia. 2021 Nov 7b:3331024211053571.
- **Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et coll.** Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. Lancet. 2018;392(10161):2280-87.
- **Reuter U, Lucas C, Dolezil D, et coll**. Galcanezumab in patients with multiple previous migraine preventive medication category failures: Results from the open-label period of the CONQUER trial. Adv Ther 2021a;38(11):5465-83.
- **Robbins L.** CGRP monoclonal antibodies for chronic migraine: Year 1 of clinical use. Pract Pain Manag 2019:19(6):58-62.
- **Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, et coll.** Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. Cephalalgia. 2019;39(8):931-44.
- **Sacco S, Bendsten L, Ashina M, et coll.** European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. The Journal of Headache and Pain 2019: 20(6) :1-33.
- **Scher AI, Buse DC, Fanning KM, et coll.** Comorbid pain and migraine chronicity: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study. Neurology 2017;89:461-8.
- **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Février 2018. Pharmacological management of migraine. Edinburgh (SIGN publication no. 155). Disponible à: https://www.sign.ac.uk/media/1091/sign155.pdf
- **Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et coll.** Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2012;78(17):1337-45.

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

- **Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et coll.** Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia.2018;38(8):1442-54.
- **Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et coll.** Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The EVOLVE-1 randomized clinical trial. JAMA Neurol 2018;75(9):1080-88.
- **Stauffer VL, Wang S, Voulgaropoulos M et coll.** Effect of Galcanezumab Following Treatment Cessation in Patients With Migraine: Results From 2 Randomized Phase 3 Trials. *Headache*, 2019:59(6):834-47.
- **Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et coll.** Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. J Headache Pain 2020;21(1):137.
- **Stokes M, Becker WJ, Lipton RB, et coll.** Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Headache 2011;51:1058-77.
- **Tassorelli, C., Diener, HC, Dodick, DW, et coll.** Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. Cephalalgia. 2018;38(5):815–32.
- **Terhart M, Mecklenburg J, Neeb L, et coll.** Deterioration of headache impact and health-related quality of life in migraine patients after cessation of preventive treatment with CGRP(-receptor) antibodies. J Headache Pain 2021;22(1):158.
- **Teva Canada Limitée.** Monographie de produit Ajovy[MC]. Toronto; avril 2020.
- **Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, et coll.** Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. J Headache Pain 2018;19(1):50.
- **Vernieri F, Altamura C, Brunelli N, et coll.** Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study). J Headache Pain 2021a;22(1):35.
- **Vernieri F, Brunelli N, Messina R, et coll.** Discontinuing monoclonal antibodies targeting CGRP pathway after one-year treatment: an observational longitudinal cohort study. J Headache Pain 2021b;22(1):154.
- **Wachholtz A, Bhowmick A, Herbert LB, et coll.** More is not always better: an epidemiological assessment of migraine frequency and the impact on relationships. J Pain Manag Med. 2017;3(2):126.
- **Ziegeler C, May A.** Non-responders to treatment with antibodies to the CGRP-receptor may profit from a switch of antibody class. Headache. 2020;60(2):469-70.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

IDACIO[MC]

Traitement de l'arthrite psoriasique, de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis en plaques et de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Idacio
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : Fresenius
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)
Teneur : 50 mg/ml (0,8 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue pour le stylo Idacio[MC] pour l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et d'ajouter une nouvelle forme pharmaceutique (seringue préremplie) à Idacio[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite psoriasique, de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis en plaques et de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, si les conditions suivantes sont respectées.

Condition

- Médicament d'exception

Indication reconnue

♦ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme autre que rhumatoïde.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, au moins 3 articulations avec synovite active, et un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
  et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :
  - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
    ou
  - la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,20 du score au HAQ;
  - un retour au travail.

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

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

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

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

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

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

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

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

Lors de la demande initiale, le médecin devra mentionner l'immunosuppresseur utilisé ainsi que la durée du traitement. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui

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

comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien à la dose de 40 mg aux deux semaines.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12^{e} semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

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

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la contre-indication ou de l'intolérance ainsi que l'immunosuppresseur utilisé. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien de 40 mg aux deux semaines.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12^{e} semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

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

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

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

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

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

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour un maximum de 40 mg aux 2 semaines.

♦ pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave et de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme rhumatoïde.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
  - un facteur rhumatoïde positif pour la polyarthrite rhumatoïde seulement;
  - des érosions au plan radiologique;
  - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
  - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

  et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :

pour la polyarthrite rhumatoïde :
- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;

pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde :
- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
  ou
- la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,20 du score au HAQ;
  - un retour au travail.

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

Pour la polyarthrite rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines. Cependant, après 12 semaines de traitement avec l'adalimumab en monothérapie, une autorisation pourra être donnée à raison de 40 mg par semaine.

Pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

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

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

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

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

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

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

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour une dose d'induction de 80 mg suivie d'un traitement d'entretien commençant la deuxième semaine à la dose de 40 mg aux deux semaines.

♦ pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile (arthrite rhumatoïde juvénile et arthrite chronique juvénile) modérée ou grave, de forme polyarticulaire.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 5 articulations ou plus avec synovite active et l'un des 2 éléments suivants :
  - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

  et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec le méthotrexate à la dose de 15 mg/m^2 ou plus (dose maximale de 20 mg) par semaine pendant au moins 3 mois, à moins d'intolérance ou de contre-indication.

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 6 éléments suivants, soit :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,13 du score au questionnaire pédiatrique d'évaluation de l'état de santé (CHAQ) ou un retour à l'école;
  - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale du médecin (échelle visuelle analogue);
  - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale de la personne ou du parent (échelle visuelle analogue);

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

- une diminution de 20 % ou plus du nombre d'articulations avec limitation de mouvement touchées.

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 20 mg toutes les 2 semaines, pour les enfants dont le poids est supérieur à 10 kg, mais inférieur à 30 kg, et de 40 mg toutes les 2 semaines chez ceux de 30 kg ou plus.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Idacio[MC] est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira[MC]. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie de façon compétitive au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Plusieurs biosimilaires de l'adalimumab (Amgevita[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC]) sont actuellement inscrits dans la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement de plusieurs pathologies impliquant une réaction inflammatoire chronique, soit la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, le psoriasis en plaques et l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (AJIp). Le produit de référence Humira[MC] n'était toutefois pas inscrit pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (AJIp), le ministre ayant sursis à sa décision (INESSS 2016). Pour le traitement de l'AJIp, d'autres agents biologiques sont présentement inscrits sur les listes, tels l'abatacept (Orencia[MC]), l'étanercept (Enbrel[MC], Erelzi[MC]), l'infliximab (Remicade[MC]) et le tocilizumab (Actemra[MC]).

Idacio[MC] est notamment approuvé par Santé Canada et inscrit sur les listes pour le traitement de plusieurs pathologies impliquant une réponse inflammatoire chronique, soit l'arthrite psoriasique, la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn, la spondylarthrite ankylosante, la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis en plaques et, plus récemment, l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (AJIp). Mentionnons que des seringues préremplies d'agents biologiques d'adalimumab à la teneur de 50 mg/ml (0,8 ml) pour le traitement des indications prémentionnées sont inscrites sur les listes des médicaments, tels Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC]. Idacio[MC] est approuvé par Santé Canada pour les mêmes indications que les biosimilaires d'adalimumab. Le fabricant demande qu'Idacio[MC] solution injectable sous-cutanée (seringue) soit inscrit selon les mêmes indications de paiement que celles actuellement en vigueur pour les biosimilaires d'adalimumab inscrits sur les listes des médicaments, ainsi que celle de l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (AJIp) pour la seringue préremplie et le stylo. Il s'agit de la première évaluation d'Idacio[MC] sous forme de seringue préremplie par l'INESSS pour ces indications. Cette évaluation est réalisée en concomitance avec celles d'autres biosimilaires d'adalimumab (Abrilada[MC], Simlandi[MC] et Yuflyma[MC]).

BREF HISTORIQUE

Janvier 2021	Évaluation du stylo pour le traitement de l'arthrite psoriasique, de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, de la polyarthrite rhumatoïde, et du psoriasis en plaques (INESSS 2021).

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Conformément au processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 30 octobre 2020. Il vient confirmer qu'Idacio[MC] et Humira[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique d'Idacio[MC] est donc reconnue pour le traitement de l'arthrite psoriasique, de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis en plaques et de l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (AJIp).

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie d'Idacio[MC] contenant 40 mg d'adalimumab est de 471,27 $. À teneur équivalente, il est identique à celui de son stylo auto-injecteur et des biosimilaires d'adalimumab actuellement inscrits sur les listes (Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC]).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée qui a pour but de comparer le coût de traitement par patient avec la seringue préremplie d'Idacio[MC] à celui avec Humira[MC]. Le fabricant estime que, selon les indications, il y aurait des économies variant de [redacted] à [redacted] $ par patient annuellement avec la seringue préremplie d'Idacio[MC] par rapport à Humira[MC].

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que les différentes formulations d'adalimumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Toutefois, Humira[MC] n'étant plus inscrit sur les listes des médicaments, l'INESSS estime que les biosimilaires d'adalimumab sont les comparateurs les plus adéquats pour cette analyse. Sur cette base, un coût de traitement identique à celui de ses comparateurs, soit Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC] (stylo auto-injecteur) pour les indications reconnues faisant l'objet de cet avis est plutôt obtenu.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité lors du transfert des patients du produit de référence (Humira[MC]) vers Idacio[MC] (*switch*). Les résultats d'une étude de phase III (Hercogova 2020), réalisée sur des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave, montrent qu'il n'y a aucune différence cliniquement significative en termes d'efficacité, d'innocuité et d'immunogénicité chez les patients qui ont été transférés d'Humira[MC] à Idacio[MC] comparativement à ceux qui ont reçu Idacio[MC].

La formulation d'Idacio[MC] contient de l'acide citrique qui, comme le citrate de sodium, semble associé à une irritation ou à une douleur au site d'injection (Brandelli 2019, Gely 2020, Nash 2016, Yoshida 2019). La présence de cet excipient pourrait avoir un impact sur l'observance thérapeutique, particulièrement chez la clientèle pédiatrique. Pour ces raisons, il est probable que les cliniciens privilégient des formulations sans citrate pour cette clientèle. Quoi qu'il en soit, la coexistence de plusieurs biosimilaires d'Humira[MC] sur le marché permet aux cliniciens de faire un choix adapté au patient, à la suite d'une analyse

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

au cas par cas, en fonction notamment des caractéristiques du produit (p. ex. présence ou non de citrate, formats disponibles, présence ou non de latex). Il est à noter qu'à l'instar d'Humira[MC], le capuchon de l'aiguille et l'embout du piston de la seringue d'Idacio[MC] ne contiennent pas de dérivé du latex (caoutchouc naturel sec).

Il convient de mentionner que selon les avis d'experts provenant d'une consultation antérieure, le recours à un nombre restreint de biosimilaires devrait être privilégié afin de réduire au maximum les risques d'erreurs et faciliter la gestion des stocks. Toutefois, les caractéristiques spécifiques (présence ou non de citrate ou d'acide citrique, formats disponibles, présence ou non de latex) des biosimilaires d'adalimumab ainsi que la volonté de réduire autant que possible le nombre de transferts entre ces formulations pourraient amener certains établissements à recourir à plus d'une formulation.

Analyse d'impact budgétaire

Le prix de la seringue préremplie d'Idacio[MC] étant identique à celui du stylo auto-injecteur et des autres biosimilaires d'adalimumab, à teneur équivalente, aucun impact sur le budget de la RAMQ n'est attendu à la suite de son inscription sur les listes des médicaments pour les indications reconnues faisant l'objet de cet avis.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Idacio[MC] et Humira[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- La seringue préremplie d'Idacio[MC] représente une forme pharmaceutique additionnelle pour ce biosimilaire d'adalimumab qui est déjà inscrit sur les listes sous forme de stylo.
- À teneur identique, la seringue préremplie d'Idacio[MC] se détaille au même prix que son stylo auto-injecteur et que les biosimilaires d'adalimumab actuellement inscrits sur les listes (Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC] et Hyrimoz[MC]). De ce fait, il est considéré comme efficient et aucune incidence budgétaire n'est attendue à la suite de son inscription sur les listes.
- Notons que le stylo auto-injecteur d'Idacio[MC] ainsi que les autres biosimilaires d'adalimumab (Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC]) ont fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle. Afin que ces constats économiques demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ces produits devrait s'appliquer à cette nouvelle présentation.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES (RÉFÉRENCES TIRÉES DE HYDRIMOZ)

- **Brandelli YN, Chambers CT, Tutelman PR, et coll**. Parent pain cognitions and treatment adherence in juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr Psychol. 2019 Oct 1;44(9):1111-9.
- **Fresenius Kabi Canada Ltd. –** Monographie Idacio (2020). Disponible à: https://www.fresenius-kabi.com/en-ca/documents/Idacio-Product-Monograph-En-022521.pdf.
- **Gely C, Marín L, Gordillo J, et coll.** Impact of pain associated with the subcutaneous administration of adalimumab. Gastroenterol Hepatol. 2020 Jan;43(1):9-13.
- **Hercogova J., Papp KA, Chyrok V., et coll**. AURIEL-PsO: a randomized, double-blind phase III equivalence trial to demonstrate the clinical similarity of the proposed biosimilar MSB11022 to reference adalimumab in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. Br J Dermatol. 2020;182:316-26.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Idacio[MC] - Indications diverses. Québec, Qc INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Idacio_2021_01.pdf.
- **Nash P, Vanhoof J, Hall S, et coll.** Randomized crossover comparison of injection site pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL formulations of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Ther. 2016 Dec;3(2):257-70.
- **Yoshida T, Otaki Y, Katsuyama N, Seki M, Kubota J.** New adalimumab formulation associated with less injection site pain and improved motivation for treatment. Mod Rheumatol. 2019 Nov;29(6):949-53.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (février 2022)

	Produit de référence	**Médicaments biosimilaires**							
Marque de commerce	**Humira**[MC]	**Abrilada**[MC]	**Amgevita**[MC]	**Hadlima**[MC] **et Hadlima**[MC] **PushTouch**[MC]	**Hulio**[MC]	**Hyrimoz**[MC]	**Idacio**[MC]	**Simlandi**[MC]	**Yuflyma**[MC]
Fabricant	AbbVie	Pfizer	Amgen	Merck	BGP	Sandoz	Fresenius	Jamp	Celltrion
Teneur	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml	100 mg/ml
Formats disponibles									
Présentation	Seringue préremplie / Stylo (SureClick[MC])	Seringue préremplie / Stylo	Seringue préremplie / Stylo (SureClick[MC])	Seringue préremplie / Stylo (PushTouch[MC])	Seringue préremplie / Stylo (Ypsomate[MC])	Seringue préremplie / Stylo (Sensoready[MC])	Seringue préremplie / Stylo	Seringue préremplie / Stylo	Seringue préremplie / Stylo
80 mg (0,8 ml)								✓	
40 mg (0,4 ml)								✓	✓ / ✓
40 mg (0,8 ml)	✓ / ✓	✓ / ✓	✓ / ✓	✓ / ✓	✓ / ✓	✓ / ✓	✓ / ✓		
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie		✓	✓			✓			
Formulation[a]									
	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate	Sans citrate	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate	Avec acide citrique	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate	Sans citrate
Indications de paiement évaluées									
	APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO,	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[b]									
	Non	Non	Oui (capuchon d'aiguille)	Non	Non	Non	Non	Non	Non

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

Prix unitaire[c]																	
80 mg (0,8 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	[redacted]$	s. o.	s. o.	s. o.
40 mg (0,4 ml)	s.o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	[redacted]$	[redacted]$	[redacted]$	[redacted]$
40 mg (0,8 ml)	714,24 $	[redacted]$	[redacted]$	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.	[redacted]$	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.		s. o.		235,64 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaques; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec douleur et inconfort à l'injection.

b Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

c Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 28 janvier 2022 ou prix soumis par le fabricant.

Bleu pâle : Autres médicaments présentement à l'étude.

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

INCRELEX[MC]

Déficit primaire sévère confirmé en facteur de croissance insulinomimétique de type 1

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Increlex
Dénomination commune : Mécasermine
Fabricant : Ipsen
Forme : Solution pour injection sous-cutanée
Teneur : 10 mg/ml (4 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Increlex[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du retard de croissance chez les enfants et les adolescents présentant un déficit primaire sévère confirmé en facteur de croissance insulinomimétique de type 1 (IGF-1), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La mécasermine est une préparation d'IGF-1 humain dérivé de l'ADN recombinant. L'IGF-1 est un médiateur important pour la croissance staturale. La mécasermine s'administre par voie sous-cutanée (S.C.) et est indiquée « pour le traitement du retard de croissance chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 18 ans présentant un déficit primaire sévère confirmé en facteur de croissance insulinomimétique de type 1 (IGF-1) ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation d'Increlex[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Description de la maladie et prise en charge actuelle

Le déficit primaire sévère en IGF-1 ou syndrome d'insensibilité à l'hormone de croissance désigne un groupe de maladies rares comprenant les cas de mutation du gène du récepteur de l'hormone de croissance (syndrome de Laron), d'altération de la signalisation en aval du récepteur de l'hormone de croissance et d'altération du gène de l'IGF-1. Les patients atteints d'un déficit primaire sévère en IGF-1 ne présentent pas de déficit en hormone de croissance; par conséquent, un traitement par une hormone de croissance exogène ne leur convient pas.

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

La forme génétique la plus fréquente de déficit primaire sévère en IGF-1 est le syndrome de Laron avec plus de 300 cas répertoriés mondialement, mais provenant essentiellement de régions du bassin méditerranéen, du Moyen-Orient, du sous-continent indien et de l'Équateur (Latrech 2016). La prévalence exacte au Canada ainsi qu'au Québec n'est pas connue.

À la naissance, les enfants atteints du syndrome de Laron ont des mensurations normales ou légèrement inférieures à la moyenne. Un ralentissement de la vitesse de croissance survient par la suite ce qui entraîne une dysmorphie crânio-faciale, un retard de maturation du squelette, des membres courts et de petits organes (acromicrie et organomicrie). La taille finale chez les hommes se situerait entre 115 et 142 cm, alors que celle des femmes serait de l'ordre de 100 à 136 cm (Laron 2001). Le développement intellectuel n'est généralement pas affecté. En dépit d'une prédisposition à l'hypoglycémie et l'adiposité abdominale, les personnes atteintes du syndrome de Laron ont une espérance de vie normale, voire plus élevée que la moyenne, puisque le déficit en IGF-1 est associé à une réduction du risque de développer un cancer ou une maladie liée au vieillissement (Guevara-Aguirre 2011).

Il n'y a actuellement aucune option de traitement remboursée pour cette maladie au Québec.

Test diagnostique

Il figure actuellement au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire, des analyses permettant d'évaluer les niveaux d'IGF-1 et de l'hormone de croissance. Ces analyses sont utilisées notamment comme outil diagnostique et de suivi. Toutefois, le dosage de l'IGF-1 ne permet pas de poser le diagnostic à lui seul, d'une part, à cause de discordances importantes parmi les standards biochimiques existants (Broeren 2018), d'autre part, à cause de la méthodologie utilisée pour mesurer l'IGF-1 total alors que seul l'IGF-1 libre est bioactif. Or, les jeunes enfants ont des taux de liaison d'IFG-1 très variables et les valeurs normales fluctuent selon l'âge et le sexe, ce qui limite l'interprétation des résultats.

Seul un test génétique permet de confirmer sans équivoque une déficience sévère en IGF-1, dont le syndrome de Laron. En cas de suspicion clinique, un expert a mentionné qu'il lui est arrivé de demander le séquençage par panel de plusieurs gènes liés à des syndromes polymalformatifs à un laboratoire québécois. Toutefois, cette analyse ne figure pas au Répertoire. Pour le moment, ces demandes d'analyses sont exceptionnelles puisqu'elles ne permettent pas d'intervenir sur la santé des patients. En revanche, le remboursement d'une thérapie justifierait de clarifier le diagnostic des patients à l'aide de tests génétiques. À cet effet, la Pediatric Endocrine Society indique que les tests génétiques spécifiques aux gènes d'intérêt peuvent apporter une information pertinente au diagnostic, mais que ceux-ci présentent des limites, dans la mesure où ils ne permettent de mettre en évidence que les étiologies connues de déficit primaire en IGF-1 et de syndrome d'insensibilité à l'hormone de croissance. La cause de la maladie demeure inconnue chez seulement une minorité des cas (Grimberg 2016).

Besoin de santé

Chez les enfants présentant un déficit primaire sévère en IGF-1, le retard de croissance est très prononcé et peut mener à une taille adulte extrêmement petite, soit de l'ordre de 4 à 10 écarts types en dessous de la moyenne. La petite taille peut grandement affecter la qualité de vie et l'estime de soi. Cependant, il ne s'agit que de l'aspect visible de la maladie, qui pour le patient, se traduit par de multiples limitations fonctionnelles rencontrées chaque jour, dans la plupart des sphères de la vie. Bien que des ressources

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

soient disponibles pour adapter le milieu de vie, il n'y a actuellement aucune option de traitement remboursée pour cette maladie. Il existe donc un besoin de thérapie qui permettrait aux patients d'atteindre une taille relativement normale à l'âge adulte, améliorerait leur qualité de vie, réduirait leur risque de complications de santé et possèderait un profil d'innocuité favorable.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude 1419 (Chernausek 2007; Haute Autorité de Santé [HAS] 2017), complétée par une analyse de sous-groupes (Backeljauw 2013), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié les résultats de l'étude observationnelle de Bang (2015).

Étude 1419

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, sans comparateur et sans insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la mécasermine chez des enfants âgés de 18 mois ou plus présentant un retard de croissance en raison d'un déficit primaire sévère en IGF-1. Elle inclut 92 sujets, dont 23 proviennent de 4 études non publiées (études F0375g, F0206s, F0632g et F0671g) et dont 69 sont des nouveaux patients.

L'essai **F0375g** (EMA 2007) est un essai de phase III multicentrique en chassé-croisé, à distribution aléatoire et à double insu, qui porte sur 8 enfants âgés de 18 mois ou plus. Les patients sont hospitalisés pendant 5 jours avant le début de l'étude de façon à déterminer la dose appropriée pour chacun, c'est-à-dire, la plus haute dose tolérée jusqu'à concurrence 120 µg/kg, 2 fois par jour. Tous les patients reçoivent la mécasermine à la dose de 80 µg/kg 2 fois par jour pendant 3 jours, puis la dose est augmentée de façon à atteindre la dose maximum au jour 5. Au jour 6, les patients sont répartis pour recevoir 2 fois par jour pendant 6 mois la mécasermine, à la dose déterminée, ou un placebo. Les phases de traitement sont séparées par une période de sevrage de 3 mois. La taille est mesurée tous les 3 mois. La vitesse de croissance annuelle, dérivée des observations faites pendant chaque période de 6 mois, est comparée à une estimation de la vitesse de croissance annuelle avant traitement, dérivée de mesures prises pendant 6 mois avant l'inclusion. Bien que seulement 4 des 8 patients aient terminé l'essai en chassé-croisé, tous ont pu prendre part à une phase de prolongation ouverte d'un an avec une dose de mécasermine de 80 µg/kg, 2 fois par jour. Toutefois, l'un des patients appelés à recevoir le traitement placebo durant la première période a préféré retirer son consentement à participer à cette étude pour prendre part à l'essai **F0632g.**

L'étude **F0206s** (Backeljauw 1996; EMA 2007) est un essai de phase II monocentrique, ouvert et sans comparateur, qui regroupe 8 enfants âgés de 2 à 11 ans. Les patients sont hospitalisés pendant 19 jours en début d'étude. Au jour 11, le traitement à la mécasermine débute par une dose de 40 µg/kg, 2 fois par jour, mais cette dose est rapidement augmentée de façon à atteindre, 2 jours plus tard, la dose de 120 µg/kg, 2 fois par jour. Le traitement est poursuivi pendant au moins 2 ans. La taille est mesurée tous les 2 mois durant la première année et tous les 4 mois durant la deuxième année. La vitesse de croissance annuelle est comparée à la vitesse de croissance observée durant l'année précédant le traitement.

L'étude **F0632g** (EMA 2007) est un essai de phase III multicentrique, ouvert et sans comparateur, qui regroupe 6 enfants, parmi lesquels figure un patient de l'essai **F0375g**. Les patients sont hospitalisés pendant 5 jours avant le début de l'étude de façon à mesurer la glycémie et confirmer l'admissibilité des patients. Les jours 3, 4 et 5, les patients reçoivent la mécasermine à la dose de 60 µg/kg, 2 fois par jour. Les patients chez qui cette dose est bien tolérée peuvent poursuivre le traitement pendant 1 an. La taille

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

est mesurée après 3, 6 et 12 mois. La vitesse de croissance annuelle est comparée à une estimation de la vitesse de croissance annuelle avant traitement, dérivée de mesures prises pendant 6 mois avant l'inclusion.

L'étude **F0671g** (EMA 2007) est un essai de phase III multicentrique, ouvert et sans comparateur, qui regroupe les 8 patients de l'étude **F0206s**, les 7 patients de l'étude **F0375g**, les 6 patients de l'étude **F0632g**, ainsi que 2 nouveaux patients. Pendant 2 ans, les patients ont reçu la mécasermine à des doses de 80 µg/kg (n = 1), 100 µg/kg (n = 3) ou 120 µg/kg (n = 19), 2 fois par jour (HAS 2007). La taille est mesurée tous les 6 mois. La vitesse de croissance annuelle est comparée à la valeur de référence avant traitement. Pour les nouveaux patients admis dans cette étude, il s'agit d'une estimation de la vitesse de croissance annuelle, dérivée de mesures prises pendant 6 mois avant l'inclusion.

Pour être inclus dans **l'étude 1419**, les patients devaient notamment être d'une taille égale ou inférieure à -2 écart type par rapport aux valeurs de référence pour l'âge et le sexe et avoir une vitesse de croissance inférieure au 50^{e} percentile par rapport aux valeurs de référence pour l'âge et le sexe depuis au moins 6 mois. De plus, les patients devaient avoir un taux d'hormone de croissance normal, c'est-à-dire supérieur à 10 ng/ml lors d'une mesure aléatoire ou à la suite d'un test de provocation, ainsi qu'un taux d'IGF-1 sérique initial inférieur à -2 écart type par rapport aux valeurs de référence pour l'âge et le sexe, et qui n'a pas augmenté de façon significative (soit de plus de 50 ng/ml) malgré 4 jours d'exposition à de l'hormone de croissance exogène (test de génération de l'IGF-1). La carence en IGF-1 ne devait pas pouvoir être attribuée à des causes secondaires. Des patients ne répondant pas aux 2 critères précédents, mais ayant développé des anticorps à l'hormone de croissance lors d'un traitement antérieur, pouvaient être inclus s'il était démontré que la capacité de liaison de ces anticorps était de plus de 10 ng/ml. Les patients chez qui les plaques épiphysaires étaient soudées étaient exclus, tout comme ceux chez qui le retard de croissance pouvait être attribué à d'autres causes, ou qui recevaient des médicaments pouvant avoir un effet sur la croissance. Finalement, les patients présentant ou ayant des antécédents de tumeur maligne ou d'anomalies du rythme cardiaque n'étaient pas admissibles. Les patients des 4 études ont été intégrés dans l'étude 1419 à la manière d'un transfert vers un essai de prolongation; toutes les données issues des études antérieures, y compris les valeurs initiales, y ont été incorporées.

Les patients provenant des essais antérieurs pouvaient poursuivre le traitement à la dose reçue dans le cadre de ces études. Chez les nouveaux patients, le traitement à la mécasermine débute par une dose de 40 µg/kg, 2 fois par jour, laquelle est ensuite augmentée progressivement de façon à atteindre 120 µg/kg, 2 fois par jour. Par la suite, la dose pouvait être adaptée selon la tolérabilité des patients. La taille des sujets est mesurée à intervalles réguliers, soit, en principe, tous les 6 mois.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation de la vitesse de croissance annuelle par rapport à celle observée avant le traitement. Le seuil de signification pour ce paramètre est de 0,05; aucun ajustement pour la multiplicité des analyses n'a été fait pour les paramètres secondaires. L'analyse d'efficacité porte sur la population de patients n'ayant jamais été traités par la mécasermine avant leur inclusion dans l'étude 1419 ou dans les essais précédents, pour lesquels on dispose de données de suivi d'un an ou plus, ainsi que de valeurs de référence quant à la taille et la vitesse de croissance avant l'étude. Pour le paramètre d'évaluation principal ainsi que pour la plupart des paramètres secondaires, les résultats sont comparés aux valeurs mesurées avant l'étude. Cependant, pour l'évaluation de l'effet du traitement sur

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

la taille finale des patients, les résultats sont comparés à ceux d'une cohorte historique de patients. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude 1419[a]

Paramètre d'évaluation[b]	Vitesse de croissance cm/année	Score d'écart type de la vitesse de croissance	Score d'écart type de la taille
Avant le traitement	2,6 (n = 75)	-3,4 (n = 75)	-6,9 (n = 81)
Année 1	8,0 (n = 75)	1,7 (n = 75)	-6,1 (n = 81)
Différence (IC95 %)	+5,4 (4,8 à 6,0)	+5,2 (4,5 à 5,8)	+0,8 (0,6 à 0,9)
Valeur p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Année 2	5,9 (n = 63)	-0,0 (n = 62)	-5,6 (n = 67)
Différence (IC95 %)	+3,2 (2,6 à 3,9)	+3,4 (2,8 à 4,0)	+1,2 (0,9 à 1,4)
Valeur p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Année 3	5,5 (n = 62)	-0,1 (n = 61)	-5,3 (n = 66)
Différence (IC95 %)	+2,8 (2,2 à 3,4)	+3,3 (2,8 à 3,9)	+1,4 (1,2 à 1,7)
Valeur p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Année 4	5,2 (n = 60)	-0,2 (n = 58)	-5,1 (n = 64)
Différence (IC95 %)	+2,5 (1,9 à 3,2)	+3,2 (2,6 à 3,9)	+1,6 (1,3 à 1,9)
Valeur p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Année 5	4,9 (n = 53)	-0,3 (n = 50)	-5,0 (n = 57)
Différence (IC95 %)	+2,1 (1,6 à 2,7)	+3,2 (2,6 à 3,8)	+1,7 (1,4 à 2,1)
Valeur p	0,0001	0,0001	< 0,0001
Année 6	4,8 (n = 39)	-0,2 (n = 37)	-4,9 (n = 41)
Différence (IC95 %)	+1,9 (1,2 à 2,6)	+3,3 (2,6 à 3,9)	+1,8 (1,5 à 2,1)
Valeur p	0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Année 7	4,3 (n = 25)	-0,5 (n = 22)	-4,9 (n = 26)
Différence (IC95 %)	+1,4 (0,5 à 2,3)	+3,0 (2,1 à 4,0)	+1,7 (1,3 à 2,1)
Valeur p	0,0042	< 0,0001	< 0,0001
Année 8	4,4 (n = 19)	-0,2 (n = 15)	-5,1 (n = 19)
Différence (IC95 %)	+1,3 (0,0 à 2,7)	+3,3 (1,9 à 4,8)	+1,7 (1,3 à 2,2)
Valeur p	0,0486	0,0003	< 0,0001

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %;

a Résultats tirés de l'avis de la Haute Autorité de Santé (2017).

b Moyenne des résultats obtenus au moment indiqué et différence par rapport à la valeur avant l'entrée dans l'étude.

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

- Cette étude est de très faible qualité méthodologique en raison, notamment, du devis ouvert, de l'absence de groupe comparateur et de l'hétérogénéité dans le suivi des patients. Elle comporte des faiblesses méthodologiques majeures. Les risques de biais, notamment de sélection, de détection et d'information, sont très élevés, ce qui limite la portée des résultats. Ces derniers sont jugés exploratoires, hautement incertains et difficilement généralisables.
- Le risque de biais est particulièrement élevé durant les premières années du suivi : bien que durant cette période, la dose reçue par les nouveaux patients ait été titrée de façon optimale, certains patients provenant des études antérieures ont plutôt reçu le traitement à dose fixe, alors que d'autres ont reçu un placebo pendant plusieurs mois.

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

- Parmi les nouveaux patients, 9 ont déjà fait l'essai d'une autre formulation de mécasermine. À l'exception de 2 patients l'ayant reçu pendant moins de 6 mois, la plupart l'ont reçu pendant plus de 6 à 8 ans. Toutefois, ces derniers ont été exclus de l'analyse du paramètre d'évaluation principal.
- Le plan d'analyse statistique des résultats est peu détaillé. La taille de l'échantillon n'a pas été préétablie, les investigateurs s'en remettant au nombre de participants disponibles (échantillon de convenance). Bien qu'un seuil de signification statistique soit énoncé pour le paramètre d'évaluation principal, on ne trouve aucun calcul permettant d'affirmer que l'analyse détient la puissance statistique minimale pour détecter un effet dont l'ampleur n'est pas précisée. Finalement, en dépit de toutes les sources d'hétérogénéité entre les études, aucun ajustement n'a été fait pour tenir compte des biais potentiels.
- Au cours des 2 premières années de traitement, selon l'étude dans laquelle ils commençaient leur traitement, les patients n'étaient pas tous soumis au même type de suivi, ni à la même posologie.
- Pour les paramètres dont l'évaluation repose sur la comparaison entre les résultats observés à différents moments et les valeurs initiales, notons que l'efficacité n'est pas mesurée de façon constante et l'intervalle entre les mesures varie également. Selon les études, les données de croissance annuelles, tout comme les valeurs de référence avant le traitement, pouvaient être calculées à partir des observations faites sur une année complète, alors que dans d'autres cas, l'une ou l'autre de ces valeurs pouvait être dérivée de mesures prises sur 6 mois. Enfin, lorsqu'il n'était pas possible d'obtenir une mesure d'efficacité à la date prévue, la valeur considérée était dérivée à partir des plus récentes mesures prises avant et après cette date.
- L'utilisation de traitements concomitants étant permise, 21 patients ont été traités par un agoniste synthétique de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) dans le but de retarder l'apparition ou la progression de la puberté et de favoriser la croissance. Les experts jugent que l'emploi de ce médicament ne constitue pas un biais significatif, puisque cet usage est représentatif de ce qui pourrait être tenté en pratique clinique. De plus, en limitant l'effet que pourraient avoir les stéroïdes gonadiques de la puberté sur la vitesse de croissance, le traitement par agoniste GnRH vient contrôler un biais plus important. L'INESSS retient cependant que cet usage n'est pas approuvé par Santé Canada et qu'il n'y avait aucun critère systématique permettant de sélectionner les patients pouvant recevoir ce traitement.
- Puisqu'en principe, il s'agit d'une étude de suivi à long terme, il aurait été plus adéquat que le paramètre d'évaluation principal porte sur l'effet du traitement sur la taille finale des patients. Le choix de la vitesse de croissance à titre de paramètre principal n'est jugé pertinent que dans le cas des études à court terme. Toutefois, considérant que cette étude présente une grande variation dans la durée des suivis, les experts jugent que la variation de la vitesse de croissance annuelle est un indicateur approprié.
- Le taux d'attrition est élevé : sur un total de 91 patients, 57 (63 %) n'ont pas terminé l'étude. Dans la majorité des cas d'abandon, les patients ont été perdus de vue pour des raisons inconnues. Parmi les autres motifs, les plus fréquents étaient le transfert vers une autre version commerciale du médicament et les problèmes d'approvisionnement en médicament.
- En l'absence de traitement comparateur, et considérant les nombreuses sources de biais potentiels, il est difficile d'apprécier l'effet réel du traitement et d'établir un lien de causalité entre la prise du médicament, la croissance des patients ou tout autre événement survenu par la suite.

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

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

- L'analyse des caractéristiques initiales de la population à l'étude montre que l'âge moyen des patients est de 8 ans environ et que 91 % d'entre eux étaient prépubères. De plus, la majorité des patients sont de sexe masculin (57 %) et d'origine caucasienne (82 %) (HAS 2017). Cependant, en ce qui concerne la forme de déficit primaire sévère en IGF-1 dont ils sont atteints, la population est mal circonscrite et les termes utilisés pour la décrire, ou pour nommer les diverses sous-catégories diagnostiques, fluctuent selon les publications (Chernausek; HAS 2017; All Wales Medicines Strategy Group 2009).
- Il est à noter que les résultats finaux de l'étude 1419 n'ont pas fait l'objet d'une publication révisée par les pairs. Le biais de publication que représente ce rapport partiel des résultats fait que d'autres sources ont dû être consultées.
- Dans les avis publiés après l'étude de 2007 (Chernausek), une grande proportion de la population à l'étude est décrite comme étant atteinte d'un syndrome de Laron (HAS 2017; Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé 2021). Cette affirmation s'appuie sur le fait que les patients de ce groupe ont une concentration d'hormone de croissance normale, un taux d'IGF-1 bas et que ce taux n'a pas augmenté de façon significative malgré une exposition à de l'hormone de croissance exogène lors d'un test de génération de l'IGF-1. Cependant, aucune analyse génétique pour confirmer le diagnostic de syndrome de Laron ne figure parmi les critères énoncés pour définir cette population. Or, le déficit primaire sévère en IGF-1 regroupe plusieurs maladies, parmi lesquelles figure notamment le syndrome de Laron. Les critères cités précédemment sont peu spécifiques et le risque de biais de sélection est élevé en raison du manque de fiabilité des mesures d'IGF-1 chez les jeunes enfants. Selon les experts, ils ne suffisent pas pour sélectionner une population de patients pouvant réellement bénéficier d'un apport d'IGF-1 exogène. Seul un test génétique permet de différencier les patients atteints du syndrome de Laron de ceux atteints d'autres formes de déficit primaire sévère en IGF-1.
- Parmi la population à l'étude, seuls les résultats des 23 cas confirmés de mutation du gène du récepteur de l'hormone de croissance (syndrome de Laron), relevés dans la publication de Chernausek, seraient représentatifs de la population admissible. D'autres patients ont été recrutés après la publication de l'analyse intérimaire de Chernausek, mais puisque les résultats de l'analyse finale ont été rapportés de façon partielle, il est impossible de savoir si des cas confirmés de syndrome de Laron ont été recrutés par la suite.
- Dans une publication présentant les résultats du sous-groupe de patients ayant atteint leur taille adulte (Backeljauw), il est mentionné que certains patients ont reçu des doses supérieures à celles recommandées dans la monographie du produit afin de contrecarrer un ralentissement de la vitesse de croissance. Cette dernière circonstance, qui introduit un biais de performance en plus d'être difficilement généralisable, s'ajoute à un nombre considérable d'éléments qui font qu'il est jugé peu probable que les résultats de cette étude soient représentatifs des soins pouvant éventuellement s'appliquer aux patients admissibles à la mécasermine.

Après un suivi de 8 ans, les résultats montrent une augmentation de la vitesse de croissance, qui est passée de 2,6 cm par an au départ à 8,0 cm par an la première année, et qui, malgré une décélération les années suivantes, s'est maintenue au-dessus de la valeur initiale tout au long du suivi, avec une vitesse de croissance de 4,4 cm par an au terme de la 8^{e} année d'étude. Comparativement aux valeurs initiales, l'accélération observée les 5 premières années est cliniquement significative, car elle s'apparente à celle attendue avec la somatotrophine chez des patients ayant un déficit en hormone de croissance. Toutefois,

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

considérant les limites évoquées, on ne peut se prononcer sur la signification statistique de ces résultats. Quant aux autres paramètres d'évaluation, signalons que l'augmentation de la vitesse de croissance durant la première année est accompagnée d'une amélioration conséquente du score d'écart type de la vitesse de croissance, avec une différence de +5,2 écarts types par rapport aux valeurs initiales. Paradoxalement, le score d'écart type de la taille dans la même année augmente de façon beaucoup moins importante, avec une différence de +0,8 écart type par rapport aux valeurs initiales (HAS 2017). Toutefois, considérant l'absence de traitement comparateur, les nombreuses sources de biais et l'absence d'ajustement de la multiplicité de l'analyse pour les paramètres secondaires, ces résultats sont jugés exploratoires, hautement incertains et difficilement généralisables.

Quant à l'effet du traitement sur la taille finale des patients, il est abordé plus en détail dans la publication de Backeljauw, qui présente les résultats d'une analyse portant sur les 21 patients n'ayant jamais été traités par la mécasermine et qui ont atteint leur taille adulte. Les résultats d'une cohorte historique de patients atteints du syndrome de Laron (Laron 1993) sont utilisés afin de parvenir à estimer la taille adulte que le patient aurait pu atteindre s'il n'avait pas reçu de traitement. La différence entre la taille prédite et la croissance observée permet d'obtenir une estimation du gain en cm attribuable au médicament. Les résultats obtenus grâce à cette méthode indiquent que la mécasermine pourrait avoir fait gagner à ces patients 13,4 cm en moyenne par rapport à leur taille adulte projetée en l'absence de traitement. Toutefois, de l'avis des experts consultés, la comparaison avec les données de la cohorte historique de Laron n'est valable que pour les patients chez qui le diagnostic de syndrome de Laron est confirmé par la présence d'une mutation du gène du récepteur de l'hormone de croissance, soit 6 des 21 patients de ce sous-groupe. D'autre part, les données de cette cohorte sont la somme de 30 ans d'observations. Or, les progrès scientifiques des dernières décennies ont donné lieu à de nombreux changements dans les habitudes de vie des gens, changements qui ont, pour la plupart, eu un effet bénéfique sur leur santé en général. Il est donc possible que les données de cette cohorte ne soient pas représentatives de la population à l'étude. Du reste, toutes les limites évoquées précédemment au sujet de l'interprétation des résultats de l'analyse principale s'appliquent également aux résultats de cette sous-analyse, lesquels sont jugés incertains et difficilement interprétables.

En ce qui concerne l'innocuité, la proportion de patients chez qui on rapporte au moins un effet indésirable est de 83 %. Parmi les plus fréquents, notons l'hypoglycémie (47 %), la lipohypertrophie au site d'injection (35 %), les céphalées (27 %), les infections des voies respiratoires supérieures (25 %), les ronflements (22 %), la pyrexie (21 %), les otites moyennes (21 %) et l'hypertrophie des amygdales (21 %) (HAS 2017). D'une part, la lipohypertrophie, l'hypertrophie des amygdales, les ronflements, les infections des voies respiratoires supérieures et les otites pourraient être associés à l'effet mitogène de l'IGF-1 sur les tissus lymphoïdes et autres tissus mous. Cependant, en l'absence de groupe contrôle, et considérant qu'il s'agit pour la plupart de maux et d'infections assez communs durant l'enfance, même chez des enfants dont le développement est normal, le lien de causalité avec la prise du médicament ne peut être clairement établi. D'autre part, l'incidence des épisodes d'hypoglycémie est préoccupante, d'autant plus qu'ils se sont produits même si la mécasermine était prise peu de temps avant ou après un repas. Des épisodes d'intensité grave sont rapportés chez 7 patients et, de plus, 7 épisodes sont accompagnés de convulsions. Cependant, parmi les 43 patients chez qui un épisode d'hypoglycémie est rapporté, au moins 12 avaient connu des épisodes semblables par le passé (Chernausek). De plus, la plupart de ces événements sont survenus durant le premier mois de traitement. Somme toute, le profil d'innocuité est jugé acceptable.

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

Aucune donnée de la qualité de vie des patients n'est disponible, car ce paramètre n'a pas été évalué au cours de l'étude 1419 ni durant les essais antérieurs.

Étude observationnelle

La publication de Bang présente les résultats intérimaires d'une étude de pharmacovigilance prospective, multicentrique et à devis ouvert, ayant pour objectif de recueillir des données sur l'innocuité à long terme de l'utilisation de la mécasermine comme traitement de substitution chez les enfants présentant un retard de croissance. L'étude inclut 195 patients de 2 à 18 ans, commençant ou recevant déjà un traitement à la mécasermine. Pour les nouveaux patients (n = 110), le traitement par la mécasermine débute par une dose de 40 µg/kg, 2 fois par jour, laquelle est ensuite augmentée progressivement de façon à atteindre 120 µg/kg, 2 fois par jour. Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité du traitement à long terme et il est prévu d'évaluer l'état de santé ainsi que la croissance des patients à intervalles de 6 mois.

Cependant, le devis observationnel, l'analyse descriptive des résultats et l'incertitude concernant les caractéristiques de population à l'étude restreignent l'interprétation des résultats ainsi que leur portée clinique. On rapporte que chez 84,6 % des patients (n = 165), le retard de croissance est dû à un déficit primaire sévère en IGF-1. Parmi ces patients, seuls 28 seraient atteints du syndrome de Laron (la présence d'une mutation du gène du récepteur de l'hormone de croissance est confirmée chez 26 de ces patients). Pour les autres (n = 30), le retard de croissance est attribué à d'autres conditions telles que le diabète ou la dysplasie osseuse. À la première injection de mécasermine, les patients sont âgés en moyenne de 10,1 ans.

Après 1 an de traitement, la vitesse de croissance annuelle est de 6,9 cm en moyenne (n =144), alors qu'elle était au départ de 4,8 cm par an (n = 109). Toutefois, l'incertitude entourant la valeur initiale empêche toute interprétation de la différence entre celle-ci et les valeurs des années subséquentes. D'une part, la vitesse de croissance initiale n'inclut pas celle de tous les patients retenus pour le calcul du résultat de ce paramètre dans la première année et, donc, des années suivantes. D'autre part, on ne précise pas si cette vitesse de croissance initiale a été calculée à partir d'observations faites pendant une année avant le traitement ou s'il s'agit d'une estimation dérivée d'observations faites sur une plus courte période. De plus, si on retient, comme dans l'étude précédente, que ce paramètre est un bon indicateur de la gravité de l'état du patient, la vitesse de croissance initiale rapportée ici porte à croire que la population de cette étude observationnelle ne présente pas une atteinte aussi grave que celle de la population de l'étude 1419. Du point de vue de l'innocuité, les résultats de cette étude sont rassurants, puisque l'incidence des effets indésirables est moindre que dans l'étude 1419.

L'avis de la HAS (2017) fait état d'une analyse ultérieure pour cet essai, dans laquelle la réponse observée chez le sous-groupe de patients atteints du syndrome de Laron est comparée à celle de l'ensemble de la population. Or cette analyse exploratoire n'a permis de déceler aucune différence notable. Finalement, des mesures de qualité de vie auraient été collectées à titre exploratoire auprès de 47 patients originaires de France et de leurs parents. Cependant, les données ne sont pas présentées de façon à permettre leur analyse.

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

Perspective du patient
Au cours l'évaluation de la mécasermine, l'INESSS n'a reçu aucune communication de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Prise en charge actuelle de la maladie
Selon les informations dont disposent les experts consultés, il n'y aurait actuellement aucun cas de syndrome de Laron au Québec. En l'absence de traitement, les experts doutent que ces patients nécessitent un suivi particulier, mis à part celui associé aux comorbidités dont ils peuvent être atteints (obésité, hyperlipidémie, résistance à l'insuline, ostéoporose).

Besoin de santé comblé par le médicament
Les experts estiment que l'amélioration de la vitesse de croissance est le seul bénéfice auquel on peut s'attendre venant de la mécasermine. L'apport exogène d'IGF-1 ne peut corriger des comorbidités telles que l'obésité, l'hyperlipidémie et la résistance à l'insuline, puisque celles-ci sont uniquement dues aux effets métaboliques de l'absence d'hormone de croissance; l'IGF-1 n'est pas impliqué dans ces désordres. Quant au besoin d'une thérapie qui permettrait aux patients d'atteindre une taille relativement normale à l'âge adulte, il est peu probable qu'il soit comblé par la mécasermine, puisqu'aucun patient ayant pris part aux essais cliniques n'a atteint une taille correspondant aux valeurs de référence. En conséquence, il est difficile d'apprécier l'effet que le gain en cm pourrait avoir sur la qualité de vie des patients. D'ailleurs, l'absence de données sur ce paramètre est déplorée.

Place de la thérapie
Les experts sont d'avis que seuls les patients atteints du syndrome de Laron devraient être considérés pour le traitement par la mécasermine. Étant donné la rareté de la maladie et les nombreuses autres conditions pouvant être confondues avec celle-ci, ils jugent que le diagnostic, la prise en charge du patient, l'instauration du traitement et son suivi devraient être réservés aux endocrinologues pédiatres.

Avant de tenter tout traitement à la mécasermine, ils recommandent donc qu'il soit démontré que le patient n'a pas eu de réponse à l'hormone de croissance lors d'un test de génération de l'IGF-1. Ils recommandent également d'exclure les cas de petite taille idiopathique, en démontrant un taux insuffisant d'IGF-1 par deux méthodes différentes. Puisque seul un test génétique permet de garantir la certitude du diagnostic de syndrome de Laron, les experts sont d'avis que le diagnostic génétique devrait idéalement être confirmé avant de considérer un traitement par la mécasermine.

Administration de la mécasermine
En ce qui concerne l'administration de la mécasermine, les experts insistent sur l'importance de l'accompagner d'un repas ou d'une collation afin de prévenir l'apparition d'hypoglycémies. Ils sont d'avis que les patients et leurs parents devraient recevoir l'enseignement nécessaire pour surveiller et reconnaitre les symptômes d'hypoglycémie, notamment au moyen d'un appareil de mesure de la glycémie, et sur la façon de corriger les hypoglycémies. La dose employée devrait donc être adaptée à chaque patient, selon la fréquence et l'ampleur des hypoglycémies. Le traitement devrait être cessé

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

lorsque la vitesse de croissance est de moins de 2 cm par année ou lorsqu'on constate la soudure des plaques épiphysaires, ce qui survient généralement lorsque l'âge osseux est de 14 ans pour les filles et de 16 ans pour les garçons.

De plus, considérant que les résultats des études cliniques portent à croire que l'effet de la mécasermine sur la vitesse de croissance est à son meilleur durant les premières années de traitement, les experts sont d'avis qu'il serait préférable de commencer le traitement tôt dans la vie du patient afin qu'il bénéficie au maximum de cet effet de rattrapage.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Le déficit primaire sévère en IGF-1 représente un groupe de maladies rares parmi lesquelles le syndrome de Laron, caractérisé par la présence d'une mutation du gène du récepteur de l'hormone de croissance, est la plus prévalente, avec environ 300 cas répertoriés à l'échelle mondiale.
- Il n'y a actuellement aucune option de traitement remboursée pour cette maladie au Québec. Il existe donc un besoin de santé pour une thérapie qui permet aux patients d'atteindre une taille relativement normale à l'âge adulte, améliore leur qualité de vie, réduit leur risque de complications de santé et possède un profil d'innocuité favorable.
- Après un suivi de 8 ans, les résultats d'un essai clinique de phase III ouvert et sans comparateur montrent qu'après 1 an de traitement, il y a une augmentation cliniquement importante de la vitesse de croissance par rapport aux valeurs initiales et que ce bénéfice se maintient pendant les 4 années suivantes. Bien que cela demeure à démontrer, les experts estiment qu'il est probable que l'augmentation de la vitesse de croissance lors de ces premières années aura un effet positif sur la taille finale des patients. Notons toutefois qu'en l'absence de traitement comparateur, et considérant les nombreuses sources de biais potentiel, il est difficile d'apprécier l'effet réel du traitement et d'évaluer adéquatement le lien entre la prise du médicament, la croissance des patients ou tout autre événement survenu par la suite.
- Près de la moitié des patients ayant pris part à cette étude ont connu au moins un épisode d'hypoglycémie. Sous réserve d'un apport calorique adéquat et d'une surveillance glycémique étroite, le profil d'innocuité de la mécasermine est néanmoins jugé acceptable.
- Quant aux résultats de l'étude observationnelle de Bang, leur portée clinique est limitée en raison de l'analyse descriptive et des sources d'incertitudes qui restreignent leur interprétation.
- Il n'y a pas de donnée concernant spécifiquement la qualité de vie des personnes atteintes d'un déficit primaire sévère en IGF-1.
- Les experts sont d'avis que seuls les patients atteints d'un syndrome de Laron devraient être considérés pour le traitement par la mécasermine. Toutefois, aucune donnée spécifique à cette population n'est disponible afin d'évaluer adéquatement l'efficacité et l'innocuité de la mécasermine dans ce sous-groupe.
- Étant donné la rareté de la maladie et les nombreuses autres conditions pouvant être confondues avec celle-ci, les experts jugent que le diagnostic, la prise en charge du patient, l'instauration du traitement et son suivi devraient être réservés aux endocrinologues pédiatres.
- Un test génétique par séquençage de nouvelle génération devrait être requis pour poser le diagnostic de déficit primaire en IGF-1 et déterminer les patients admissibles à la thérapie.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de la mécasermine n'est pas démontrée pour le traitement du retard de croissance chez les enfants et les adolescents présentant un déficit primaire sévère confirmé en facteur de croissance insulinomimétique de type 1 (IGF-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'évaluation de la valeur thérapeutique de la mécasermine repose sur des études de très faible qualité méthodologique.
- Les membres ne peuvent se prononcer sur l'effet de la mécasermine sur la croissance et la qualité de vie des patients, en raison des nombreuses sources d'incertitude qui compromettent l'interprétation des résultats et de l'absence de données de qualité de vie concernant les patients atteints d'un syndrome de Laron.
- Bien que les membres reconnaissent que le besoin de santé des patients atteints du syndrome de Laron soit grand, ils jugent qu'il est peu probable que la mécasermine puisse le combler.
- Finalement, les membres estiment qu'il y aurait avantage à ce que la population de patients pouvant se prévaloir d'un tel traitement soit mieux circonscrite.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).** CADTH Reimbursement Recommendation. Mecasermin (Increlex). February 2022 [En ligne.] Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0692REC-Increlex_JH_BF-meta.pdf
- **All Wales Medicines Strategy Group (AMSMG).** Final Appraisal report: Mecasermin (Increlex). Advice no: 1709 – October 2009. [En ligne. Page consultée le 26 octobre 2021] Disponible à : https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/mecasermin-increlex/.
- **Backeljauw PF, Kuntze J, Frane J, et coll.** Adult and near-adult height in patients with severe insulin-like growth factor-I deficiency after long-term therapy with recombinant human insulin-like growth factor-I. Horm Res Paediatr 2013;80(1):47-56.
- **Backeljauw PF, Underwood LE.** Prolonged treatment with recombinant insulin-like growth factor-I in children with growth hormone insensitivity syndrome--a clinical research center study. GHIS Collaborative Group. J Clin Endocrinol Metab 1996;81(9):3312-7.
- **Bang P, Polak M, Woelfle J, et coll.** Effectiveness and safety of rhIGF-1 therapy in children: The european Increlex® growth gorum database experience. Horm Res Paediatr 2015;83(5):345-57.
- **Broeren MAC, Krabbe JG, Boesten LS, et coll.** Impact of the choice of IGF-I assay and normative dataset on the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children. Horm Res Paediatr 2018;90(3):181-9.
- **Chernausek SD, Backeljauw PF, Frane J, et coll.** Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(3):902-10.
- **European Medicines Agency (EMA).** Increlex - European public assessment report: Scientific Discussion. 13 août 2007 [En ligne.] Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/increlex-epar-scientific-discussion_en.pdf.

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

- **Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et coll.** Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: Growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. Horm Res Paediatr 2016;86(6):361-97.
- **Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, et coll.** Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. Sci Transl Med 2011;3(70):70ra13.
- **Haute Autorité de Santé (HAS).** Avis de la commission de la Transparence du 5 décembre 2007 relatif à INCRELEX. [En ligne.] Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5144_increlex_2008_06_04__16_43_21_872.pdf
- **Haute Autorité de Santé (HAS).** Avis de la commission de la Transparence du 3 mai 2017 relatif à INCRELEX. [En ligne.] Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14709_INCRELEX_PIC_RI_REEV_Avis3_CT14709.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Intégration des données et des preuves du contexte réel dans les évaluations en appui à la prise de décision dans le secteur des médicaments. État de connaissances rédigé par Geneviève Plamondon. Québec, Qc : INESSS; 2022. 64 p. [En ligne.] Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Donnees_preuves_contexte_reel_EC.pdf
- **Laron Z, Lilos P, Klinger B.** Growth curves for Laron syndrome. Arch Dis Child 1993;68(6):768-70.
- **Latrech H, Polak M.** Syndrome de Laron: aspects diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques. Presse Med 2016;45(1):40-5

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les

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

LORBRENA[MC]

Cancer du poumon non à petites cellules

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Lorbrena
Dénomination commune : Lorlatinib
Fabricant : Pfizer
Forme : Comprimé
Teneurs : 25 mg et 100 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Lorbrena[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade localement avancé ou métastatique et présentant un réarrangement du gène de la kinase du lymphome anaplasique (ALK), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- en monothérapie, pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules au stade localement avancé non résécable ou métastatique, chez les personnes :

  - dont la tumeur présente un réarrangement du gène *ALK*;
    et
  - qui n'ont jamais eu d'échec avec un inhibiteur du réarrangement du gène *ALK*;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lorlatinib est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase (ITK) ciblant l'*ALK*, tout comme le céritinib, le crizotinib, l'alectinib et le brigatinib. Il exerce également une activité inhibitrice sur d'autres kinases comme le proto-oncogène 1 c-ROS (*ROS1*). Contrairement au crizotinib, ce médicament semble avoir le potentiel de traverser la barrière hémato-encéphalique, puisqu'une activité antinéoplasique est observée dans le système nerveux central (SNC). Le lorlatinib est indiqué « en monothérapie pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (*anaplastic lymphoma kinase)*-positif, localement avancé (pour lequel il n'existe aucun traitement curatif) ou métastatique ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Lorbrena[MC] par l'INESSS pour cette indication, évaluation réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Il s'agit d'un produit évalué par Santé Canada dans le cadre du projet Orbis.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est une maladie grave. Il représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué (à l'exclusion des cancers de la peau autres que le mélanome) et la première cause de décès par cancer au Canada. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2021, 8 900 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués au Québec (29 600, au Canada) et 6 400 décès ont été enregistrés (21 000, au Canada) (Société canadienne du cancer 2021). Le CPNPC représente environ 85 % des cancers du poumon. Le réarrangement du gène *ALK* est rare; il est présent chez environ 2 à 5 % des patients atteints d'un CPNPC (Williams 2016). L'absence d'antécédents tabagiques ou un tabagisme léger ainsi que l'âge au diagnostic, d'environ 10 ans inférieur à celui constaté dans les autres types de CPNPC, constituent des caractéristiques particulières de la population touchée (Chia 2014, Shaw 2009). La survie médiane globale

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

observée à partir du diagnostic de CPNPC ALK+ au stade métastatique est d'environ 7 ans (Pacheco 2019). Il est à noter que des métastases cérébrales sont observées chez 20 à 30 % des patients au diagnostic, ce qui est un facteur de mauvais pronostic (Pacheco).

Le traitement du CPNPC ALK+ au stade localement avancé ou métastatique, à visée palliative, repose d'abord sur des thérapies ciblées. Le crizotinib et l'alectinib sont inscrits sur les listes des médicaments selon certaines conditions. Le brigatinib a également été inscrit au cours de cette évaluation, lors de la dernière mise à jour des listes en février 2022. L'alectinib et le brigatinib sont les options à privilégier par rapport au crizotinib, car ils sont associés notamment à une augmentation de la survie sans progression (Peters 2017, Camidge 2018). De plus, ils présentent une meilleure capacité de pénétration dans le SNC et, par conséquent, exercent une activité plus importante sur les métastases cérébrales. Bien qu'aucun essai clinique ne les compare directement, les comparaisons indirectes appréciées par l'INESSS indiquent que l'efficacité de l'alectinib est similaire à celle du brigatinib (INESSS 2021a). Or, puisque l'inscription du brigatinib sur les listes est récente, l'alectinib représente le standard de traitement actuellement. En deuxième intention de traitement, après l'alectinib ou le brigatinib, un traitement systémique constitué d'un doublet de chimiothérapies à base d'un sel de platine combiné avec le pemetrexed est généralement utilisé (INESSS 2021b).

Besoin de santé

La plupart des patients atteints d'un CPNPC ALK+ sont diagnostiqués à un stade avancé. Actuellement, l'alectinib, administré par voie orale, est le traitement standard en première intention. En raison de son efficacité et de son profil d'innocuité favorable, il comble majoritairement le besoin de santé. Toutefois, certains effets indésirables pourraient en limiter la prise. Ainsi, de nouveaux traitements, dotés d'un mécanisme d'action différent, d'efficacité supérieure, capables de prévenir ou contrer l'émergence de résistance, de toxicité moindre et au mode d'administration favorable, sont toujours souhaités pour les patients atteints d'un CPNPC ALK+.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude CROWN (Shaw 2020) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié 4 méta-analyses en réseau publiées (Ando 2021, Chuang 2021, Ma 2021, Wang 2021) et une autre, non publiée, soumise par le fabricant.

<u>Étude CROWN</u>

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du lorlatinib à celles du crizotinib. Elle a été réalisée sur 296 patients ayant eu un diagnostic de CPNPC ALK+ au stade localement avancé ou métastatique. Pour être admis, les patients devaient présenter une maladie de stade IIIB ou IV confirmée par un examen histologique ou cytologique, au moins une lésion extracrânienne mesurable et un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Les patients ayant reçu un traitement antérieur par un agent anticancéreux à action systémique au stade avancé ou métastatique et présentant des métastases symptomatiques au SNC étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la présence de métastases cérébrales (oui ou non) et l'origine ethnique (asiatique ou non asiatique). Les sujets ont été répartis en 2 groupes pour recevoir le lorlatinib par voie orale à la dose de 100 mg une fois par jour en continu ou le crizotinib par voie orale à la dose de 250 mg 2 fois par jour en continu. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables

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

significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite. Le *crossover* n'était pas permis lors de la progression.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression (SSP), évalué par un comité indépendant selon les *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), version 1.1 (Eisenhauer 2009). Les paramètres d'évaluation secondaires incluent, entre autres, la survie globale (SG), le taux de réponse objective (TRO), le TRO intracrânienne et la durée de la réponse. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), la SSP et la SG ont été testées selon une approche hiérarchisée. Une analyse intermédiaire et une analyse finale étaient prévues au protocole pour la SSP. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de la SSP de 18,3 mois pour le groupe lorlatinib et de 14,8 mois pour le groupe crizotinib, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CROWN (Shaw 2020)

Paramètre d'efficacité[a]	**Lorlatinib (n = 149)**	**Crizotinib (n = 147)**	**RRI (IC95 %), RC (IC95 %), valeur p unilatérale**
Survie médiane sans progression	Non atteinte	9,3 mois	0,28[b] (0,19 à 0,41) p < 0,001[c]
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,72[b] (0,41 à 1,25)
Survie globale estimée à 12 mois[d]	[redacted] %	[redacted] %	p = nd
Taux de réponse objective[e]	76 %	58 %	2,25[f] (1,35 à 3,89) p [redacted][g]
Durée médiane de la réponse	(n = 113) Non atteinte	(n = 85) 11,0 mois	nd
Taux de réponse objective intracrânienne[h]	(n = 38) 66 %	(n = 40) 20 %	8,41[f] (2,59 à 27,23) p [redacted]

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RC : Rapport de cotes; RRI : Rapport des risques instantanés

a Ces résultats proviennent de l'évaluation du comité indépendant sur la population en intention de traiter, sauf pour le paramètre de survie globale, après un suivi médian de 18,3 mois pour le groupe lorlatinib et de 14,8 mois pour le groupe crizotinib.

b Rapport des risques instantanés.

c Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,0081.

d Résultat exprimé en pourcentage de patients

e Pourcentage de patients qui ont une réponse tumorale complète ou partielle comme meilleure réponse selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

f Rapport de cotes.

g L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement de la multiplicité des analyses.

h Pourcentage de patients qui ont une réponse tumorale intracrânienne complète ou partielle selon les critères d'évaluation RECIST version 1.1 modifiés (Long 2012).

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les résultats des paramètres subjectifs tels que l'innocuité et la qualité de vie. Toutefois, la SSP et la réponse tumorale ont également été évaluées par un comité indépendant, ce qui atténue le risque de biais de détection.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes. De

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

l'avis des experts, les quelques légers déséquilibres observés, notamment au regard du stade de la maladie au moment du diagnostic, sont peu susceptibles d'influencer les résultats.

- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte du CPNPC ALK+ au stade localement avancé ou métastatique, car il permet de bien caractériser les bénéfices potentiels du nouveau médicament en première intention en limitant la contamination par les traitements subséquents.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 59 ans, 59 % sont des femmes et le statut fonctionnel selon l'ECOG est de 0 ou 1 dans la majorité (96 %) des cas. La plupart des sujets avaient un CPNPC de stade IV (93 %) et 26 % des patients avaient des métastases cérébrales. La population de l'étude ressemble à la population à traiter au Québec à ce stade de la maladie, hormis la forte proportion de patients asiatiques (44 %). Cependant, d'après les experts et selon une analyse présentée au dernier congrès de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) (Zhou 2021), il n'est pas attendu que les patients asiatiques répondent au traitement à l'étude différemment de la population caucasienne.
- Bien que le crizotinib ait été adéquat au moment de commencer l'étude, il n'est plus utilisé aujourd'hui à cette intention de traitement. En effet, l'alectinib et le brigatinib sont les options à privilégier selon le plus récent algorithme de l'INESSS (INESSS 2021b) et les lignes directrices (Hanna 2021, NCCN 2021).

Les résultats de l'analyse intermédiaire démontrent que le lorlatinib prolonge la SSP des patients atteints d'un CPNPC ALK+ au stade localement avancé ou métastatique, comparativement au crizotinib. Bien que l'ampleur du gain en termes de mois ne puisse être déterminée en raison d'un nombre insuffisant d'événements survenus dans le groupe lorlatinib (27,5 %), la diminution de 72 % du risque de progression ou de décès est jugée cliniquement très importante. Ce bénéfice a été globalement uniforme dans les sous-groupes prédéfinis, indépendamment des caractéristiques de base des patients. Le TRO et le TRO intracrânienne semblent plus importants avec le lorlatinib qu'avec le crizotinib, mais puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses, l'analyse statistique est exploratoire. Les données concernant la SG sont immatures (51 décès rapportés); en effet, la médiane n'est atteinte dans aucun des groupes. Les traitements subséquemment administrés et le fait que les patients du groupe crizotinib puissent recevoir un ITK de l'ALK de deuxième génération pourraient cependant entacher les résultats.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades sont similaires entre les groupes (100 % pour le groupe lorlatinib contre 99 % pour le groupe crizotinib). Ceux étant le plus souvent rencontrés dans le groupe lorlatinib sont l'hypercholestérolémie (70 % contre 4 %), l'hypertriglycéridémie (64 % contre 6 %), l'œdème (55 % contre 39 %), le gain de poids (38 % contre 13 %), la neuropathie périphérique (34 % contre 15 %) et les effets cognitifs (21 % contre 6 %). Des troubles de l'humeur ont également été rapportés chez 16,1 % des sujets du groupe lorlatinib, contre 4,9 % des sujets du groupe crizotinib. Il est à noter que les effets indésirables sur le SNC, y compris les troubles cognitifs et de l'humeur, sont plus fréquents dans le groupe lorlatinib que dans le groupe crizotinib; ceux-ci sont majoritairement de grade 1 ou 2. Par ailleurs, les effets indésirables de grade 3 ou plus ont été observés plus fréquemment dans le groupe lorlatinib (72,5 % contre 55,6 %). Les plus fréquents dans le groupe lorlatinib sont

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

l'hypertriglycéridémie (20 %), l'augmentation de poids (17 %), l'hypercholestérolémie (16 %) et l'hypertension (10 %). Les plus fréquents dans le groupe crizotinib sont des neutropénies (8,2 %) et une baisse du décompte des neutrophiles (7,0 %). De plus, les effets indésirables ont mené à une modification de la dose pour 21 % des sujets du groupe lorlatinib et pour 15 % de ceux du groupe crizotinib. Le pourcentage de patients qui ont dû cesser le traitement en raison d'effets indésirables est semblable dans les deux groupes (7 % contre 9 %). Globalement, les cliniciens consultés sont d'avis que les effets indésirables du lorlatinib, y compris ceux sur le SNC, peuvent être pris en charge rapidement et efficacement par une interruption temporaire, une réduction de dose ou l'ajout d'un traitement approprié, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence. L'INESSS considère que le profil d'innocuité du lorlatinib est acceptable pour un traitement à ce stade de la maladie, compte tenu des bénéfices additionnels démontrés.

Une analyse de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude CROWN. Celle-ci a été évaluée à l'aide de 3 questionnaires reconnus et validés, le *Quality-of-life Questionnaire-Core 30* (QLQ-C30), le *Quality-of-life-Lung Cancer module 13* (QLQ-LC13) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC) et l'*EuroQoL Group 5-Dimension 5-Level* (EQ-5D-5L). À la répartition aléatoire, les scores de santé globale étaient comparables entre les groupes selon le questionnaire QLQ-C30. Les résultats révèlent que les sujets du groupe lorlatinib ont eu une amélioration plus importante de leur qualité de vie globale au fil du temps comparativement aux sujets du groupe crizotinib, mais cette différence n'est pas cliniquement significative. Aucune différence n'a été observée entre les groupes concernant la majorité des domaines fonctionnels et différents symptômes répertoriés au questionnaire QLQ-C30. Ainsi, le lorlatinib ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients, comparativement au crizotinib. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison du devis ouvert de l'étude, de la nature exploratoire de cette analyse et de la diminution considérable dans le temps des patients évaluables, surtout dans le groupe crizotinib.

<u>Comparaisons indirectes</u>
Les comparateurs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du lorlatinib sont l'alectinib, qui représente le traitement standard au Québec, et le brigatinib, qui a été récemment inscrit sur les listes.

Comparaisons indirectes
En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAeR) non publiée. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du lorlatinib à celles d'autres ITK de l'ALK. La comparaison avec le céritinib n'a pas été retenue, car il n'est pas inscrit sur les listes pour cette intention de traitement. La comparaison avec l'ensartinib n'a pas été retenue non plus, car il ne détient pas d'avis de conformité au Canada.

Les données cliniques sont tirées des études CROWN (Shaw), ALTA-1L (Camidge 2018, 2020 et 2021), ALEX (Peters 2017, Camidge 2019, Mok 2020), ALESIA (Zhou 2019) et J-ALEX (Hida 2017, Nakagawa 2020, Yoshiyoka 2021), soit des essais de phase III à répartition aléatoire et sans insu. Toutes ces études comparent les ITK de 2^{e} et 3^{e} générations au crizotinib, ce qui permet d'ancrer la comparaison par l'intermédiaire de ce dernier. Les principaux paramètres d'évaluation retenus sont la SSP, le délai de la progression intracrânienne, le TRO, le TRO intracrânienne et la SG. L'analyse comparative de l'innocuité

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

était basée sur la fréquence des effets indésirables de grade 3 ou plus, ainsi que sur le taux d'abandons liés aux effets indésirables.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée adéquate.
- La stratégie de recherche est acceptable et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et établis en fonction des critères PICOS, soit la population, l'intervention, le comparateur, les résultats et le devis, ce qui est adéquat
- La méthode d'analyse préconisée, fondée sur une approche bayésienne, avec un modèle à effet fixe et un modèle à effet aléatoire, est jugée adéquate.
- La présence d'hétérogénéité dans les études portant sur l'alectinib n'a pas été vérifiée, ce qui constitue une limite. Toutefois, la posologie de l'alectinib étant différente entre les études ALEX et ALESIA (600 mg 2 fois par jour) et l'étude J-ALEX (300 mg 2 fois par jour), les comparaisons avec le lorlatinib ont été effectuées avec les 2 dosages de façon distinctive. Seule la comparaison avec l'alectinib 600 mg, qui correspond à la dose usuelle, est retenue.
- Les caractéristiques des populations ont été examinées à l'aide d'un format tabulaire. Plusieurs variations ont été relevées, notamment concernant la présence ou non de métastases cérébrales à la répartition aléatoire, facteur pronostique important, ou encore l'inclusion de patients ayant reçu une chimiothérapie antérieure. Aucun ajustement n'a été apporté. Dans certains cas, des analyses de sensibilité ont été réalisées.
- Dans certaines études retenues, la SG était un paramètre exploratoire en raison de l'analyse statistique selon la séquence hiérarchisée. Les résultats sont également immatures dans toutes les études, ce qui rend l'interprétation de ce paramètre incertaine. Notons également que le *crossover* était permis uniquement dans les études ALTA-1L et J-ALEX et le pourcentage de patients ayant reçu un traitement subséquent dans les études est assez différent et varie en fonction de la durée du suivi. Cela a pu influencer les résultats de l'analyse de la SG.
- Il est difficile d'évaluer l'impact des durées de suivi médian, qui varient de 12 à 37 mois entre les études.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie.

Les résultats de cette MAenR indiquent que pour la SSP, le lorlatinib est d'efficacité supérieure à l'alectinib à la dose de 600 mg, ainsi qu'au brigatinib. Quant aux autres paramètres comme le TRO, le TRO intracrânienne et la SG, les résultats indiquent que le lorlatinib ne se distingue pas de l'alectinib, ni du brigatinib. En ce qui concerne l'innocuité, le lorlatinib cause davantage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 que l'alectinib à la dose de 600 mg, mais il ne se distingue pas du brigatinib. Aucune conclusion n'a pu être tirée quant à la qualité de vie comparative, car celle-ci n'a pas été évaluée.

D'autres MAenR ont également été appréciées (Ando, Chuang, Ma, Wang). Globalement, leur méthodologie est aussi jugée adéquate et leur stratégie de recherche est mieux détaillée que celle soumise par le fabricant. Une analyse systématique de la qualité des études incluses a été réalisée et le risque de biais pour chacune a été jugé somme toute faible. L'hétérogénéité a été vérifiée entre les études ALEX, J-ALEX et ALESIA et considérée comme importante pour certains paramètres (Ando, Chuang). Les principaux paramètres d'évaluation retenus sont semblables à ceux retenus par le fabricant. Des scores SUCRA ont été calculés, ces derniers permettant de déterminer le meilleur traitement pour réduire le

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

risque de survenue de l'événement évalué. Il est rassurant de constater que les résultats, présentés dans le tableau suivant corroborent, dans l'ensemble, ceux de la première comparaison indirecte non publiée.

Principaux résultats d'efficacité et d'innocuité des comparaisons indirectes publiées (Ando 2021, Chuang 2021, Ma 2021, Wang 2021)

Paramètre évalué	Ando 2021	Chuang 2021	Ma 2021	Wang 2021
SURVIE SANS PROGRESSION	RRI (ICr95 %)	RRI (ICr95 %)	RRI (ICr95 %)	RRI (ICr95 %)
Lorlatinib c. alectinib 600 mg[a]	nd	0,68 (0,42-1,08)	0,68 (0,23-2,12)	nd
Lorlatinib c. brigatinib[b]	0,57 (0,33-1,00)	0,57 (0,34-0,95)	0,57 (0,16-2,05)	0,57 (0,34-0,95)
SURVIE GLOBALE	RRI (ICr95 %)		RRI (ICr95 %)	
Lorlatinib c. alectinib 600 mg[a]	1,18 (0,59-2,35)	nd	1,06 (0,44-2,60)	nd
Lorlatinib c. brigatinib[b]	0,74 (0,31-1,76)	nd	0,77 (0,31-1,98)	nd
EFFETS INDÉSIRABLES GRADE ≥ 3	RR (ICr95 %)	RR (ICr95 %)	RC (ICr95 %)	
Lorlatinib c. alectinib 600 mg[a]	nd	1,62 (1,24-2,12)	3,46 (0,35-38,24)	nd
Lorlatinib c. brigatinib[b]	1,18 (0,90-1,54)	1,07 (0,84-1,37)	1,67 (0,12-24,25)	nd

c. : Comparativement à; ICr95 % : Intervalle de crédibilité à 95 %; nd : Non disponible; RC : Rapport de cotes; RR : Rapport de risque; RRI : Rapport des risques instantanés; s. o. : Sans objet.

a Comparaisons effectuées à partir des résultats des études ALEX et ALESIA.

b Comparaisons effectuées à partir des résultats de l'étude ALTA-1L.

En conclusion, malgré les limites énoncées, la cohérence globale de l'ensemble des résultats des comparaisons indirectes analysées, publiées ou non, permet à l'INESSS de conclure que le lorlatinib a une efficacité comparable à celle des autres ITK de l'ALK de 2e génération évalués en première intention du CPNPC ALK+, sans toutefois lui reconnaître un bénéfice clinique incrémental. De plus, quoique différentiel, il considère que le fardeau d'effets indésirables est globalement comparable entre les différents ITK. Toutefois, une nuance doit être apportée, puisque ces comparaisons ne permettent pas de bien prendre en compte l'impact réel sur les patients des effets indésirables du lorlatinib sur le SNC.

Perspective du patient

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

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Actuellement, en première intention, le besoin de santé des patients est assez bien comblé par l'alectinib. Toutefois, malgré les avancés qu'a permises l'utilisation des ITK de 2e génération, une résistance aux médicaments et une progression de la maladie surviennent inévitablement. Ainsi, les cliniciens rappellent que l'arrivée de nouveaux médicaments, qui permettraient notamment de retarder l'apparition de résistance et dont l'innocuité serait favorable, est toujours souhaitée.

Les cliniciens sont d'avis que les résultats de l'étude CROWN démontrent que le lorlatinib retarde de façon cliniquement significative la progression de la maladie chez les patients atteints d'un CPNPC ALK+ par rapport au crizotinib. De plus, ils soulignent que le lorlatinib semble particulièrement efficace pour retarder la progression intracrânienne, qui est redoutée chez les patients atteints d'un CPNPC ALK+. Certains cliniciens considèrent que cette importante efficacité intracrânienne pourrait distinguer le

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

lorlatinib des autres ITK, mais l'expérience clinique et d'éventuelles données plus matures de l'étude CROWN sont nécessaires pour confirmer cette impression. Également, le fait que le lorlatinib possède un spectre d'activité plus large contre les mutations de résistances aux ITK rend cette molécule attrayante pour certains cliniciens quant à son utilisation en première intention de traitement, car cela pourrait contribuer à les prévenir.

Certains cliniciens estiment que la plupart des effets indésirables sont gérables, bien que le profil d'innocuité du lorlatinib soit particulier compte tenu de la présence d'effets sur le SNC et de dyslipidémies. À ce sujet, le suivi de l'hypercholestérolémie serait effectué de façon systématique et une médication appropriée pourrait être amorcée par l'équipe traitante, le cas échéant. Considérant que la hausse des taux sanguins de cholestérol peut parfois être importante, les patients pourraient également être sélectionnés pour recevoir le lorlatinib en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires qu'ils présentent. En revanche, pour certains cliniciens, les effets indésirables les plus préoccupants et marquants sont les effets sur le SNC, car, bien qu'ils soient généralement de bas grades, ils peuvent être assez fréquents, très dérangeants et affecter le quotidien des patients et de leur famille. De leur expérience, ces effets sur le SNC se manifestent de diverses façons, par exemple par de la confusion, des troubles de la concentration, ou encore une altération de l'humeur. Habituellement, ces effets sont rapidement perceptibles par les patients eux-mêmes ou leurs proches, et peuvent alors être pris en charge, notamment par un arrêt temporaire ou définitif de la médication. Cela permet le plus souvent de renverser l'effet. Des cliniciens affirment que ces effets indésirables sont probablement liés à la forte pénétration du lorlatinib dans le SNC, ce qui, en contrepartie, le rend très efficace. Selon certains, c'est justement cette activité intracrânienne très importante du lorlatinib qui fait que, malgré le potentiel d'effets indésirables cognitifs, globalement, les bénéfices de son utilisation surpassent les risques.

Par ailleurs, les cliniciens sont d'avis que les comparaisons indirectes appréciées permettent de reconnaître au lorlatinib une efficacité comparable à celles de l'alectinib et du brigatinib, sans toutefois lui reconnaître un bénéfice clinique incrémental. En outre, bien que les effets indésirables sur le SNC ne soient pas adéquatement pris en compte dans ces comparaisons, la majorité des cliniciens considèrent que le fardeau d'effets indésirables est globalement similaire. Une incertitude demeure quant à la qualité de vie comparative, mais les cliniciens présument qu'en raison des constats émis sur l'efficacité et l'innocuité comparatives, la qualité de vie des patients traités par ces derniers serait semblable. Tous ces éléments font que le lorlatinib pourrait, selon eux, être une option supplémentaire de traitement en première intention, pour les patients atteints d'un CPNPC ALK+. Certains cliniciens estiment toutefois que l'alectinib demeurera le traitement standard, considérant les données d'efficacité à long terme, leur plus grande expérience de ce médicament et son profil d'innocuité favorable et bien connu. Le lorlatinib pourrait être priorisé dans certains cas, par exemple en présence de métastases cérébrales ou en cas d'intolérance à l'alectinib.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Un réarrangement du gène *ALK* est présent chez environ 2 à 5 % des CPNPC. Actuellement, en première intention, les patients ayant un CPNPC ALK+ sont traités par l'alectinib.

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

- Le besoin de santé est présentement majoritairement comblé. Cependant, il existe toujours un besoin de traitements dotés d'un mécanisme d'action différent, d'efficacité supérieure, notamment sur le SNC, capables de prévenir ou de contrer l'émergence de résistance, de toxicité moindre et au mode d'administration favorable.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur l'étude CROWN et des comparaisons indirectes, toutes de bonne qualité méthodologique.
- L'étude CROWN, essai de phase III à répartition aléatoire, montre que le lorlatinib prolonge la SSP comparativement au crizotinib, option de traitement qui n'est plus préconisée dans la pratique clinique actuelle. Le lorlatinib semble procurer également de meilleurs TRO et TRO intracrânienne et tous ces résultats sont cliniquement très importants. Les données de survie globale sont immatures.
- Le profil d'innocuité révèle des effets indésirables particuliers du lorlatinib, comme des dyslipidémies et des effets sur le SNC. Alors que la plupart des effets indésirables ne suscitent pas d'inquiétude, les effets sur le SNC sont plus préoccupants, car ils sont assez fréquents et peuvent être très dérangeants pour les patients et leur famille. En outre, l'analyse de qualité de vie présente des limites et aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.
- Les comparaisons indirectes montrent que le lorlatinib a une efficacité et une innocuité comparables à celles de l'alectinib et du brigatinib. Une nuance doit cependant être apportée, puisque les effets sur le SNC associés au lorlatinib ne sont pas adéquatement pris en compte par ces comparaisons.
- Les cliniciens consultés sont d'avis que le lorlatinib représente une option de traitement supplémentaire très intéressante en première intention du CPNPC ALK+.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du lorlatinib est reconnue pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK positif (ALK+) au stade localement avancé ou métastatique.

Motifs de la position unanime

- Les membres jugent que l'étude CROWN est de bonne qualité méthodologique et que ses résultats permettent de reconnaître les bénéfices cliniques du lorlatinib par rapport au crizotinib, notamment en termes de survie sans progression. Cependant, ce dernier ne représente plus le traitement préconisé dans la pratique clinique actuelle.
- Le lorlatinib a un profil d'innocuité globalement jugé acceptable. Toutefois, la possibilité d'effets indésirables sur le système nerveux central est préoccupante, puisque ceux-ci peuvent être dérangeants pour les patients et leur famille.
- En comparaison de l'alectinib et du brigatinib, l'efficacité du lorlatinib a été jugée similaire et, quoique son innocuité soit différentielle, le fardeau d'effets indésirables apparaît globalement similaire aux yeux des membres, malgré une certaine nuance apportée considérant la présence des effets sur le système nerveux central. En l'absence de données comparatives sur la qualité de vie, une incertitude demeure pour ce paramètre.
- Le lorlatinib représente une option de traitement supplémentaire. Il pourrait répondre à un certain besoin de santé chez les patients qui présentent, par exemple, une intolérance à l'alectinib et au brigatinib, en raison de leur profil d'innocuité différentiel.

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

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti (PVG) de Lorbrena[MC] et de ses comparateurs ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement du CPNPC ALK+ figurent dans le tableau suivant.

Coûts d'acquisition de Lorbrena[MC] et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par période de 28 jours[c]
Lorlatinib Lorbrena[MC]	100 mg 1 fois par jour	337,33 $/Co. 100 mg 112,43 $/Co. 25 mg	9 445 $
Alectinib Alecensaro[MC]	600 mg 2 fois par jour	42,17 $/Caps. 150 mg	9 445 $
Crizotinib Xalkori[MC]	250 mg 2 fois par jour	130,00 $/Caps. 250 mg 130,00 $/Caps. 200 mg	7 280 $
Brigatinib Alunbrig[MC]	90 mg 1 fois par jour pendant les 7 premiers jours puis 180 mg 1 fois par jour	112,32 $/Co. 30 mg 336,96 $/Co. 90 mg 336,96 $/Co. 180 mg	9 435 $

Caps. : Capsule; Co. : Comprimé.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant et de ceux de la *Liste des médicaments* (novembre 2021).

c Ce calcul tient compte d'une utilisation parfaite des médicaments. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du lorlatinib comparativement à l'alectinib, au brigatinib et au crizotinib, pour le traitement du CPNPC ALK+. Cette analyse se base sur le modèle de survie partitionnée à 4 états de santé. L'analyse s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude CROWN ainsi que sur la MAeR précitée soumise par le fabricant.

Dans l'ensemble, l'INESSS considère que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate, notamment à l'égard des comparateurs retenus. Toutefois, selon sa propre interprétation découlant de l'analyse des résultats des différentes MAeR, l'INESSS reconnait plutôt une efficacité et une innocuité similaires entre l'alectinib, le brigatinib et le lorlatinib. Pour cette raison, une analyse de minimisation des coûts est plutôt retenue, dans laquelle seule une comparaison par rapport à l'alectinib et au brigatinib est réalisée. En effet, selon les experts consultés, le crizotinib n'est plus un standard de soin de première intention. Dans cette analyse, les coûts d'acquisition en médicament considérés tiennent compte des données d'ajustement et d'espacement des doses observées au sein des études CROWN, ALEX et ALTA-1L afin de tenir compte de la gestion des effets indésirables. L'INESSS a conservé les intensités relatives de dose retenues par le fabricant, soit de 94,6 % pour le lorlatinib et de 95,6 % pour l'alectinib. Pour le brigatinib, ces estimations sont plutôt issues d'une précédente évaluation (INESSS 2018), laquelle considérait que [redacted] % des patients reçoivent une dose 180 mg, [redacted] % une dose de 120 mg, [redacted] % une dose de 90 mg et [redacted] % une dose de 60 mg. Les coûts des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste ont également été considérés.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le lorlatinib à l'alectinib et au brigatinib pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules ALK positif (INESSS)

Médicament	Lorlatinib	Alectinib	Brigatinib
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)			
Coût moyen annuel d'acquisition en médicament	123 960 $	118 516 $	127 137 $

ALK : *Anaplastic lymphoma kinase.*

a Les estimations incluent les coûts d'acquisition en médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles tiennent compte des interruptions temporaires et réductions de doses requises pour la gestion des effets indésirables.

Il ressort de cette analyse que le coût moyen de traitement annuel par le lorlatinib est inférieur (3 177 $, -2,5 %) à celui du brigatinib, mais supérieur (5 444 $, +4,6 %) à celui de l'alectinib. Ces différentiels s'expliquent principalement par la considération des interruptions temporaires et des réductions de doses, mais aussi par le fait que le prix par milligramme des différentes teneurs de ces médicaments peut être variable. À titre d'illustration, une dose quotidienne de 100 mg ou de 75 mg de lorlatinib a le même coût de traitement. Pour l'alectinib, son coût est réduit de manière proportionnelle à l'ajustement à la baisse de la dose. Enfin, pour le brigatinib, la dose quotidienne de 120 mg, ciblée lors d'un premier ajustement à la baisse, est d'un coût supérieur à celui de la dose recommandée de 180 mg.

Notons qu'en raison de la récente inscription du brigatinib, l'alectinib occupe présentement l'entièreté du marché. Rappelons enfin que ces deux médicaments avaient été jugés non efficients (INESSS 2018). Ils ont par la suite fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Test compagnon

Dans le Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire, il figure des analyses permettant la détection des réarrangements du gène *ALK* pour les CPNPC. La présence d'un réarrangement du gène *ALK* est vérifiée par immunohistochimie (IHC). La technique d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) est par la suite utilisée afin de confirmer, si requis, la présence d'un réarrangement détecté au préalable par IHC. Le laboratoire d'anatomopathologie et de cytologie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec ainsi que les laboratoires de pathologie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, du Centre universitaire de l'Université McGill et de l'Hôpital Général Juif sont désignés pour réaliser cette procédure. Il n'est pas attendu que l'inscription du lorlatinib augmente le volume de ces analyses biomédicales.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant pour évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription sur les listes du lorlatinib pour le traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC ALK+, localement avancé ou métastatique. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Prévalence de cancer du poumon	0,16 %	s. o.
Proportion de cancers du poumon de type CPNPC et ALK-positif, respectivement	[redacted] et [redacted] %	s. o.
Proportion de patients, selon le stade au moment du diagnostic, qui ont une récidive métastatique en 5 ans (stades I à IV, respectivement)	[redacted], [redacted], [redacted] et [redacted] %	s. o.
Facteur d'attrition, selon la cause[a]	[redacted] à [redacted] %	s. o.
Proportion de personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments	[redacted] %	s. o.
Nombre annuel cumulatif de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	27, 28 et 28[b]
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du lorlatinib (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	17, 22 et 32 %
Principale provenance de ces parts de marché	Alectinib	Alectinib
Intégration des patients dans l'analyse	Intégration au début de l'année	Intégration graduelle au cours de l'année
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Durée de traitement		
Lorlatinib	[redacted] jours	745 jours
Alectinib	[redacted] jours	745 jours
Brigatinib	[redacted] jours	745 jours
Crizotinib	[redacted] jours	s.o.
Test compagnon (valeur pondérée)	[redacted] $	Non inclus
Coût moyen par personne traitée		
Lorlatinib	[redacted] $	252 676 $
Alectinib	[redacted] $	241 647 $
Brigatinib	[redacted] $	259 134 $
Crizotinib	[redacted] $	s. o.

ALK : *Anaplastic lymphoma kinase*; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; s. o. : Sans objet.

a Les causes retenues sont : condition du patient trop avancée, traitement interrompu pour cause d'effets indésirables, patient participant à un essai clinique ou patient refusant le traitement.

b Ces estimations sont basées sur les statistiques de facturation de la RAMQ concernant l'alectinib sur la période d'échelonnant de février 2019 à décembre 2021.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients engendrerait une incidence budgétaire sur 3 ans de [redacted] $ pour la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC ALK+, localement avancé ou métastatique. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Par ailleurs, l'INESSS retient plutôt l'utilisation des données médico-administratives pour estimer la population admissible. Les différences entre les deux approches ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées plus bas.

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

- Parts de marché : Selon le fabricant, le lorlatinib irait chercher [redacted] du marché à 3 ans. Toutefois, selon les experts consultés, l'alectinib demeurerait toujours l'option privilégiée par les cliniciens en cas d'inscription du lorlatinib sur les listes, en raison, notamment, de son profil d'innocuité. En cohérence avec son évaluation du brigatinib, l'INESSS retient donc des parts de marché de 17, 22 et 32 % sur 3 ans. Cette modification diminue l'impact budgétaire.
- Intégration des patients dans l'analyse : Dans l'analyse du fabricant, l'ensemble des patients amorcent leur traitement en début d'année. Or, pour tenir compte de l'incidence des nouveaux cas qui surviendraient tout au long de l'année, l'INESSS les a plutôt intégrés graduellement. Cette modification réduit l'impact budgétaire.
- Durée de traitement : Le fabricant a utilisé la SSP médiane des études ALTA-1L, CROWN et ALEX afin de l'estimer. Sur la base d'une efficacité similaire entre l'alectinib, le brigatinib et le lorlatinib, une durée moyenne identique est plutôt retenue par l'INESSS. Celle-ci est par ailleurs estimée à partir son analyse pharmacoéconomique. Cette modification augmente l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'inscription de Lorbrena[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules ALK positif (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT[a]				
RAMQ	303 772 $	830 459 $	1 457 187 $	2 591 418 $
Nombre de personnes	5	10	17	17[b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	13 340 $	36 470 $	70 239 $	120 049 $
RAMQ[d]	58 004 $	91 179 $	134 477 $	283 660 $
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur[e]			57 120 $
	Scénario supérieur[f]			187 174 $

ALK : *Anaplastic lymphoma kinase*.

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

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

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

d Cette analyse tient aussi compte de la récente inscription du brigatinib sur la *Liste des médicaments*. Des parts de marchés de 10, 15 et 20 % ont été considérées pour le lorlatinib et le brigatinib, alors que l'alectinib conserve le reste du marché.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction relative de 50 % des parts de marché du lorlatinib (9, 11 et 16 % sur 3 ans).

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation relative de 50 % des parts de marché du lorlatinib (26, 33 et 48 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 120 049 $ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du lorlatinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 17 patients seraient traités. En tenant compte de la récente inscription du brigatinib sur la *Liste des médicaments*, d'un partage en parts égales des parts de marché entre le brigatinib et le lorlatinib, celles-ci provenant de l'alectinib, des coûts de 283 660 $ sont plutôt à prévoir sur le budget de la RAMQ.

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

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Bien que le besoin de santé soit majoritairement comblé, il existe toujours un besoin de traitements dotés d'un mécanisme d'action différent, d'efficacité supérieure, capables de prévenir ou contrer l'émergence de résistance, de toxicité moindre et au mode d'administration favorable.
- L'étude CROWN, un essai de phase III à répartition aléatoire, montre que le lorlatinib prolonge la SSP comparativement au crizotinib, option de traitement qui n'est plus préconisée dans la pratique clinique actuelle. Le profil d'innocuité révèle des effets indésirables particuliers du lorlatinib, comme des dyslipidémies et des effets sur le SNC. Alors que la plupart des effets indésirables ne suscitent pas d'inquiétude, les effets sur le SNC sont assez fréquents et peuvent être très dérangeants pour les patients et leur famille.
- Les comparaisons indirectes montrent que le lorlatinib a une efficacité et une innocuité comparables à celle de l'alectinib et du brigatinib. Cependant, les effets sur le système nerveux central liés au lorlatinib ne sont pas pris en compte adéquatement dans ces comparaisons.

Effets sur la santé de la population

- Le test compagnon qui permet la détection des réarrangements du gène *ALK* est inscrit au Répertoire et déjà réalisé dans les centres désignés actuellement. Aucune augmentation du volume n'est attendue.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le prix de vente garanti d'un comprimé de 100 mg et de 25 mg de lorlatinib est de 337,33 $ et de 112,53 $, respectivement. Son coût d'acquisition mensuel, à raison d'une dose quotidienne de 100 mg, est de 9 445 $. Il est identique à celui de l'alectinib, mais supérieur (10 $) à celui du brigatinib.
- Le coût de traitement annuel du lorlatinib, en tenant compte des interruptions temporaires et des réductions de doses, est inférieur (3 177 $, -2,5 %) à celui du brigatinib, mais supérieur (5 444 $, +4,6 %) à celui de l'alectinib, et ce, pour des bénéfices de santé comparables.

Fardeau budgétaire

- L'inscription du lorlatinib engendrerait des coûts de 120 049 $ sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 17 patients. En tenant compte de l'inscription récente du brigatinib, des dépenses de 283 660 $ seraient plutôt attendues.

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

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Lorbrena[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK positif (ALK+) au stade localement avancé ou métastatique, 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

- Comparativement au crizotinib, les membres sont d'avis que le lorlatinib entraîne des bénéfices cliniquement significatifs, notamment en termes de survie sans progression. Bien que le lorlatinib a des effets indésirables sur le système nerveux central, ils considèrent que son profil d'innocuité est acceptable.
- Comparativement à l'alectinib et au brigatinib, le lorlatinib semble avoir une efficacité similaire et, quoique son innocuité soit différentielle, son fardeau d'effets indésirables est globalement similaire.
- Les membres considèrent que le lorlatinib est une option de traitement supplémentaire qui pourrait répondre à un besoin de santé chez certains patients atteints d'un CPNPC ALK+.
- Le lorlatinib ne constitue pas une option de traitement efficiente aux yeux des membres. Ses bénéfices de santé étant comparables à ceux de l'alectinib, son coût supplémentaire en raison de l'ajustement à la baisse des doses ne peut être justifié. De plus, l'alectinib avait été jugé comme une option de traitement non efficiente lors de son évaluation. La considération du brigatinib dans l'équation, malgré son coût inférieur, ne modifie pas leurs constats. Une réduction du prix plus importante que celle de l'alectinib est donc attendue.
- Le traitement d'une vingtaine de personnes engendrerait des coûts additionnels sur le budget de la RAMQ.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Alecensaro[MC] (alectinib)

L'indication reconnue du brigatinib ainsi que celle recommandée pour le lorlatinib autorisent le remboursement aux personnes ayant reçu quelques cycles de chimiothérapie, en attendant le résultat du test de détection du réarrangement du gène *ALK*. Cela n'est pas le cas pour l'indication de l'alectinib. Bien que les sujets inclus dans les études ALEX (alectinib) et CROWN (lorlatinib) n'avaient pas reçu de chimiothérapie antérieure, il demeure raisonnable de ne pas restreindre l'accès à ces traitements dans de telles circonstances. Ainsi, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue comme suit :

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

- en monothérapie, pour le traitement ~~de première intention~~ du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé, non résécable ou métastatique, chez les personnes :

  - dont la tumeur présente un réarrangement du gène *ALK*;
    et
  - **qui n'ont jamais eu d'échec avec un inhibiteur du réarrangement du gène *ALK;***
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ando K, Manabe R, Kishino Y, et coll.** Comparative efficacy and safety of lorlatinib and alectinib for ALK-rearrangement positive advanced non-small cell lung cancer in Asian and non-Asian patients: a systematic review and network meta-analysis. Cancers (Basel) 2021;13(15):3704.
- **Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, et coll.** Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. Clin Epidemiol 2014;6:423-32.
- **Chuang CH, Chen HL, Chang HM, et coll.** Systematic Review and Network Meta-Analysis of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for Treatment-Naïve ALK-Positive Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(8).
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2021. Disponible à : https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2021-statistics/2021-pdf-fr-final.pdf
- **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.
- **Hanna NH, Robinson AG, Temin S, et coll.** Therapy for stage IV non–small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO and OH (CCO) joint guideline update. J Clin Oncol 2021;39:1040-91.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Alunbrig[MC] – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec. Qc : INESSS;2021a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2021/Alunbrig_2021_04.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ).** Algorithme : Cancer du poumon. Rédigé par Gino Boily, Camille Lehuédé, Valérie Hindié et Jim Boulanger. Qc: INESSS et GEOQ; 2021b.
- **Long GV, Trefzer U, Davies MA, et coll.** Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13(11):1087-95.
- **Ma HC, Liu YH, Ding KL, et coll.** Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with ALK-rearranged: a meta-analysis of clinical trials. BMC Cancer 2021;21(1):1278.
- **Pacheco JM, Gao D, Smith D, et coll.** Natural history and factors associated with overall survival in stage IV ALK-rearranged non–small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2019;14(4):691-700.
- **Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et coll.** Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017;377(9):829-38.
- **Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et coll**. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2020;383(21):2018-29.

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

- **Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et coll.** Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol 2009;27(26):4247-53.
- **Wang L, Sheng Z, Zhang J, et coll.** Comparison of lorlatinib, alectinib and brigatinib in ALK inhibitor-naive/untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. J Chemother 2021:1-10.
- **Williams AS, Greer W, Bethune D, et coll.** ALK+ lung adenocarcinoma in never smokers and long-term ex-smokers: Prevalence and detection by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. Virchows Arch 2016;469(5):533-40.
- **Zhou Q, Kim HR, Chang GC, et coll.** First-line lorlatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small cell lung cancer: Asian subgroup analysis of CROWN. Congrès de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021. Disponible à : https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2904032-1

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

NEXTSTELLIS[MC]

Prévention de la grossesse

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Nextstellis
Dénomination commune : Estétrol monohydraté/drospirénone
Fabricant : Search Phm
Forme : Comprimé
Teneur : 15 mg – 3 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Nextstellis[MC] sur les listes des médicaments pour la prévention de la grossesse, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'association estétrol/drospirénone est un contraceptif oral combiné (COC) monophasique qui contient un œstrogène (estétrol) et un progestatif (drospirénone). La drospirénone est un progestatif dérivé de la spironolactone ayant des effets antiminéralocorticoïdes. L'estétrol est une forme synthétique de l'œstrogène naturellement produit par le foie du fœtus humain pendant la grossesse. Il a une activité tissulaire sélective élevée pour les récepteurs d'œstrogènes. L'estétrol agit comme un agoniste des récepteurs œstrogéniques présents dans le vagin, l'utérus, l'endomètre, les os et le cerveau, et comme un antagoniste dans les tissus mammaires. L'association estétrol/drospirénone empêche la grossesse en inhibant l'ovulation et la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), ce qui affecte le développement du follicule ovarien. Elle permet également le contrôle du cycle. Ce produit s'administre par voie orale selon un cycle qui comprend 24 jours de comprimés actifs (avec hormones) suivis de 4 jours de comprimés inactifs (sans hormones). L'association estétrol/drospirénone est indiquée pour « la prévention de la grossesse ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Nextstellis[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

MISE EN CONTEXTE SUR LA CONTRACEPTION

Au Canada, les principales méthodes de contraception sont les condoms (54 %) et les COC (44 %) (Black 2009). Selon une enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) réalisée entre 2007 et

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

2011, environ 1,3 million (16 %) de femmes âgées de 15 à 49 ans utilisaient un COC comme moyen de contraception. La majorité des utilisatrices (99 %) prenaient une formule combinée d'éthinylestradiol (EE) et d'un progestatif. Un peu plus de la moitié (56 %) de ces femmes utilisaient une préparation à base d'EE et de lévonorgestrel ou de norgestimate. Le désogestrel et la drospirénone représentaient respectivement 17 et 16 % (Rotermann 2015).

Le choix d'un COC se fait en fonction des préférences, des caractéristiques cliniques, du mode de vie et de la tolérance individuelle des femmes, dans le but d'améliorer leur observance à la contraception et ainsi prévenir les grossesses non désirées. Le contraceptif idéal devrait être efficace, sécuritaire, discret, facilement réversible et son utilisation doit être adéquatement maitrisée par son utilisatrice (Merki-Feld 2018).

Les contraceptifs hormonaux combinés sont disponibles sous forme de timbres transdermiques contraceptifs, d'anneau vaginal contraceptif et de COC. Les formulations des COC peuvent être monophasiques ou multiphasiques. Les préparations multiphasiques permettent de réduire la quantité totale de stéroïdes et d'améliorer le contrôle du cycle. Plusieurs COC et leurs versions génériques sont inscrits sur les listes des médicaments pour prévenir la grossesse. Ils contiennent un œstrogène en association avec un progestatif [désogestrel (Linessa[MC], Marvelon[MC] et versions génériques); drospirénone (Yaz[MC], Yasmin[MC], et versions génériques); lévonorgestrel (Alesse[MC] et versions génériques, Min-ovral[MC] et versions génériques, Triquilar[MC], Seasonale[MC] et Seasonique[MC]); noréthindrone (Brevicon[MC], Select[MC] et Synphasic[MC]); acétate de noréthindrone (Minestrin[MC] et Loestrin[MC]) et norgestimate (versions génériques de Tri-cyclen[MC])].

L'indice de Pearl (IP) et les tables de survie en matière d'échec de contraception constituent les principaux outils pour mesurer l'efficacité contraceptive. L'IP représente le nombre de grossesses observées pour 100 femmes-année d'exposition. Selon les exigences de Santé Canada (Ligne directrice sur le développement clinique des contraceptifs stéroïdiens féminins 2002), l'échantillon de population requis doit être représentatif et assez important pour donner un IP avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % tel que la différence entre la limite supérieure de l'IC et l'estimation ponctuelle ne soit pas supérieure à 1. L'atteinte de cet objectif nécessite environ 20 000 cycles d'exposition. L'efficacité d'un contraceptif peut être intrinsèque ou réelle. L'efficacité intrinsèque est le nombre de grossesses qu'il permet de prévenir dans le cadre d'une utilisation parfaite, tandis que l'efficacité réelle est le nombre de grossesses évitées lors d'une utilisation en contexte de vie réelle. L'efficacité globale du contraceptif dépend de l'efficacité intrinsèque et de l'observance, c'est-à-dire l'exactitude et la régularité de l'utilisation (SOGC 2015). L'inobservance peut affecter de façon importante l'efficacité contraceptive. Les résultats d'une cohorte européenne ont montré que 42,2 % de grossesses non désirées étaient associées à la prise irrégulière des COC (Dinger 2009). De façon globale, les COC constituent une méthode de contraception efficace, avec un taux d'échec d'utilisation parfaite d'environ 0,3 %, mais le taux d'échec d'utilisation réelle en pratique peut augmenter à 9 % au cours de la première année d'utilisation (Trussell 2011).

Actuellement, les COC homologués présentent des IP supérieurs à 2, alors qu'ils étaient antérieurement inférieurs à 1,5 (Trussel 2013). L'augmentation des IP au fil des ans pourrait être due à la diminution de la dose d'œstrogène et de progestatif qui s'est opérée au cours des dernières années pour une meilleure tolérance au contraceptif (Trussel 2013). Bien que difficile à évaluer, l'utilisation plus fréquente des tests de grossesse plus sensibles et des populations moins observantes dans les études pourraient avoir

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

contribué à ce phénomène. Les caractéristiques de la population telles que l'origine ethnique hispanique des femmes, les grossesses antérieures et l'absence d'une utilisation antérieure de contraceptifs hormonaux auraient également un impact sur l'IP entraînant un taux d'échec plus élevé du contraceptif (Gerlinger 2014). L'écart entre les IP des études américaines généralement plus élevés que ceux des études européennes suggère une influence de la situation géographique (Gerlinger 2014).

Besoin de santé

Le nombre de grossesses non désirées est estimé à 180 700 chaque année au Canada malgré la disponibilité de plusieurs méthodes contraceptives (Black 2015). Un besoin est donc présent pour de nouveaux contraceptifs efficaces, bien tolérés et qui favoriseraient une bonne observance.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études C302 (Creinin 2021) et C301 (Gemzell-Danielsson 2021) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les essais C201 (Douxfils 2020, Klipping 2021) et C202 (Duijkers 2021) sont également considérés.

Étude C302

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, non comparatif et à devis ouvert. Il a pour but d'évaluer l'efficacité, le contrôle du cycle et l'innocuité de l'association estétrol/drospirénone. Cette étude a été réalisée sur 1 864 femmes sexuellement actives. Pour être admises, les participantes devaient être à risque de grossesse et âgées de 16 à 50 ans. Elles devaient avoir des antécédents de cycles menstruels réguliers (21 à 35 jours) en l'absence d'une contraception hormonale et un indice de masse corporelle (IMC) inférieur ou égal à 35 kg/m^2. Parmi les critères d'exclusion d'intérêt figurent le tabagisme chez les femmes de 35 ans ou plus, l'hypertension artérielle, les antécédents de maladie thromboembolique, de troubles cardiovasculaires et de troubles cérébrovasculaires.

L'association estétrol/drospirénone était administrée à raison d'un comprimé une fois par jour, environ à la même heure de la journée, selon un schéma posologique de 24 comprimés actifs suivis d'un intervalle de 4 jours de comprimés inactifs pendant 13 cycles consécutifs de 28 jours. La prise quotidienne des comprimés, l'utilisation d'autres moyens de contraception, l'occurrence des rapports sexuels et la survenue des saignements devaient être documentées dans un journal. Un test de grossesse urinaire était effectué au cours de tous les cycles sans saignement dans les 7 jours suivant la prise du dernier comprimé actif. L'observance au contraceptif était évaluée à l'aide des données du journal sur l'ensemble de l'étude et par cycle. Cette observance était définie par le nombre réel de comprimés pris, selon les données du journal de la participante, divisé par le nombre attendu de comprimés pris sur la base du nombre total de jours de traitement.

Le paramètre d'évaluation principal est le nombre de grossesses, estimé à l'aide de l'IP dans la population en intention de traiter (ITT) des femmes âgées de 16 à 35 ans inclusivement au moment de l'inclusion et avec des cycles à risques. Un cycle à risque est celui au cours duquel aucune autre méthode contraceptive n'a été utilisée par les participantes et durant lequel celles-ci ont confirmé avoir eu des rapports sexuels. Les paramètres d'évaluation secondaires incluent, entre autres, l'IP d'échec de la méthode *(method failure Pearl Index*) et le taux cumulé de grossesses dans le groupe des femmes âgées de 16 à 35 ans et dans la population globale (16 à 50 ans). Les autres paramètres sont les saignements et l'innocuité. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude C302 (Creinin 2021)

Paramètre d'évaluation	Estétrol/drospirénone n = 1 864
POPULATION DES FEMMES ÂGÉES DE 16 À 35 ANS	
Indice de Pearl[a,b] (IC95 %) Différence entre la limite supérieure de l'IC95 % et l'estimation ponctuelle	2,65 (1,73 à 3,88) 1,23
Taux cumulé de grossesses[c,d,e] (IC95 %)	2,06 (1,40 à 3,04)
Indice de Pearl d'échec de la méthode[c,f] (IC95 %)	1,43 (0,78 à 2,39)
POPULATION DES FEMMES ÂGÉES DE 16 À 50 ANS	
Indice de Pearl[a,c,g] (IC95 %)	2,52 (1,68 à 3,64)
Taux cumulé de grossesses[c,d,e,h] (IC95 %)	2,0 (1,38 à 2,91)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Défini par le nombre de grossesses par 100 femmes-année d'exposition à la méthode contraceptive, calculé comme suit : 1 300 x nombre de grossesses durant l'exposition/nombres de femmes traitées en cycle équivalents de 28 jours.

b Le résultat est basé sur 12 763 cycles à risque chez 1 524 femmes et donnant lieu à 26 grossesses.

c Paramètre secondaire d'évaluation.

d Nombre de grossesses sur une année selon les tables de survie.

e Estimations de Kaplan-Meier.

f *Method failure Pearl Index*. Il est calculé avec la même méthode que pour l'IP, en excluant les grossesses dues à l'échec de l'utilisatrice (prise incorrecte du COC). Résultat basé sur 12 763 cycles à risques chez 1 524 femmes et donnant lieu à 14 grossesses.

g Le résultat est basé sur 14 437 cycles à risque chez 1 705 femmes. Il y a eu 28 grossesses au cours de l'exposition.

h Données publiées sur les sites de Santé Canada (2021) et de l'European Medicines Agency (2021).

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles. Le taux de perte au suivi à 15,5 % est jugé acceptable selon les experts, car il est représentatif de la population étudiée. L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs. Toutefois, compte tenu du caractère objectif du paramètre principal et du profil d'innocuité caractéristique de l'association estétrol/drospirénone, le devis ouvert est jugé acceptable.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent dans le contexte de la prévention de la grossesse. L'IP est un outil de mesure validé et fiable du taux de grossesse, recommandé par Santé Canada et d'autres agences règlementaires telles que la FDA et l'EMA.
- Des déviations du protocole ont été signalées chez [redacted] % des participantes. Les plus fréquentes concernaient la prise du médicament ([redacted] %). Cela inclut les plaquettes non retournées et la non-conformité aux instructions en cas d'oubli. Ce pourcentage élevé de déviations est attendu.
- Aucune analyse statistique formelle n'a été effectuée; seules des statistiques descriptives sont présentées pour tous les paramètres.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats pour ce type d'étude. Les critères d'exclusion reflètent les contre-indications générales des COC. Les experts déplorent toutefois l'exclusion des femmes avec un IMC de plus de 35 kg/m^2, lesquelles seraient plus à risque d'échec.
- Les caractéristiques de base des participantes sont suffisamment détaillées. Il s'agit de femmes d'un âge médian de 26 ans, majoritairement caucasiennes (70 %) et dont plus de la moitié (58,1 %) sont

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

des débutantes, c'est-à-dire qu'elles n'ont pas utilisé de contraceptifs hormonaux dans les 3 mois précédant la prise de la première dose de produit. L'IMC médian est de 25,3 kg/m^2.

- La population à l'étude diffère de celle prenant des COC au Québec, en raison de la proportion plus grande de femmes afro-américaines (19,5 %) et d'origine hispanique ou latine (25,6 %).
- L'absence de comparateur est jugée acceptable; le devis utilisé est conforme aux exigences de Santé Canada sur le développement clinique des contraceptifs stéroïdiens. Une comparaison avec un COC reconnu et inscrit sur les listes des médicaments aurait toutefois été possible pour mieux apprécier l'efficacité contraceptive.

L'estimation ponctuelle de l'IP des femmes âgées de 16 à 35 ans, calculé sur la base de 12 763 cycles à risque, est de 2,65. La différence entre la limite supérieure de l'IC et l'estimation ponctuelle de l'IP est supérieure à 1; elle dépasse le seuil visé par Santé Canada. De plus, le nombre de cycles à risque de cette étude est inférieur aux 20 000 cycles requis. L'IP obtenu est supérieur à celui rapporté dans les études principales des COC inscrits sur les listes des médicaments (Anderson 2006; Bachman 2004; Foidar 2000; Hernadi 2009; Kaunitz 2000). Bien que jugé élevé, l'IP est considéré comme acceptable par les cliniciens consultés, car il est inférieur au taux d'échec d'utilisation réelle des COC de 9 %. Puisque la population étudiée diffère de celle prenant des COC au Québec, une incertitude persiste quant à l'impact de cette différence sur les résultats obtenus. En effet, une analyse de sous-groupes a été réalisée. Elle montre notamment que l'IP est plus élevé dans le sous-groupe de femmes afro-américaines (6,8 [IC95 % :3,26 à 12,51]) que dans celui des Caucasiennes (1,77 [IC95 % : 0,94 à 3,02]). Le taux moyen d'observance au COC, pour l'ensemble des cycles, est de 98,7 %, tant dans la population des femmes âgées de 16 à 35 ans que dans la population globale, ce qui correspond à un taux faible, puisqu'inférieur à 99 %. Cependant, lorsqu'on ne considère que le sous-groupe de femmes dont l'observance est élevée, définie par une prise d'au moins 99 % des comprimés, l'IP demeure élevé (1,68 [IC95 % : 0,90 à 2,88]). Les analyses de sous-groupes sont cependant de nature exploratoire.

Les résultats montrent que les taux cumulés de grossesses en cours de traitement observés dans la population des femmes de 16 à 35 ans et dans la population globale (16 à 50 ans), à partir des tables de survie, sont cohérents avec les IP. Pour ce qui est du profil des saignements, l'incidence des épisodes de saignement et de *spotting* imprévus par cycle varie de 16 à 22 %. La durée médiane des saignements est de 4 à 5 jours par cycle. Tous ces résultats sont exploratoires.

Étude C301

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, non comparatif et à devis ouvert. Il a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association estétrol/drospirénone chez 1 553 femmes en santé. Pour être incluses, les participantes devaient être âgées de 18 à 50 ans, sexuellement actives et à risque de grossesse. Un historique d'antécédents de cycles menstruels réguliers en l'absence d'une contraception hormonale et un IMC inférieur ou égal à 35,0 kg/m^2 étaient requis. Les critères d'exclusion d'intérêt sont les mêmes que ceux de l'étude C302. Les participantes ont reçu l'association estétrol/drospirénone selon la même posologie et la même durée que dans l'étude C302, il en est de même pour les éléments qu'elles devaient quotidiennement documenter dans un journal.

Le paramètre d'évaluation principal est le nombre de grossesses, estimé par l'IP dans la population en ITT des femmes âgées de 18 à 35 ans avec des cycles à risques. Les paramètres secondaires sont les mêmes que ceux de l'étude C302. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude C301 (Gemzell – Daniellson 2021)

Paramètre d'évaluation	Estétrol/drospirénone (n = 1 553)
POPULATION DES FEMMES ÂGÉES DE 18 À 35 ANS	
Indice de Pearl[a,b] (IC95 %) Différence entre la limite supérieure de l'IC95% et l'estimation ponctuelle	0,47 (0,15 à 1,11) 0,64
Taux cumulé de grossesses[c,d,e] (IC95 %)	0,45 (0,19 à 1,09)
Indice de Pearl d'échec de la méthode[c,f] (IC95 %)	0,29 (0,06 à 0,83)
POPULATION DES FEMMES ÂGÉES DE 18 À 50 ANS	
Indice de Pearl[a,c,g] (IC95 %)	0,41 (0,13 à 0,96)
Taux cumulé de grossesses[c,d,e] (IC95 %)	0,39 (0,16 à 0,94)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Défini par le nombre de grossesses par 100 femmes-année d'exposition à la méthode contraceptive, calculé comme suit : 1 300 x nombre de grossesses en cours traitement/nombre de femmes traitées en cycle équivalents de 28 jours.

b Le résultat est basé sur 13 692 cycles à risque chez 1 313 femmes donnant lieu à 5 grossesses durant l'exposition.

c Paramètre d'évaluation secondaire.

d Nombre de grossesses sur une année selon les tables de survie.

e Estimations de Kaplan-Meier.

f *Method failure Pearl Index* calculé avec la même méthode que pour l'IP, en excluant les grossesses dues à l'échec de l'utilisatrice (prise incorrecte du COC). Résultat basé sur 13 692 cycles à risque chez 1 313 femmes donnant lieu à 3 grossesses.

g Le résultat est basé sur 15 849 cycles à risque chez 1 510 femmes donnant lieu à 5 grossesses durant l'exposition.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- L'IP est un paramètre d'évaluation principal adéquat pour évaluer l'efficacité contraceptive, car c'est une mesure valide et fiable du taux de grossesse recommandée par Santé Canada, la FDA et l'EMA.
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- Les déviations du protocole ont été observées chez [redacted] % des participantes. Les plus fréquentes déviations concernaient la prise du médicament ([redacted] %). Cela inclut les plaquettes non retournées et la non-conformité aux instructions en cas d'oubli.
- Aucune analyse statistique formelle n'a été réalisée, seules des statistiques descriptives sont présentées.

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

- Comme dans l'étude C302, la plupart des critères d'inclusion et d'exclusion sont bien circonscrits. L'exclusion des femmes avec un IMC > 35 kg/m^2 et des adolescentes âgées de 16 à 17 ans est toutefois déplorée, puisqu'elles font partie de la population qui utilisent des COC.
- Les caractéristiques initiales des participantes sont généralement bien détaillées. Celles-ci sont des femmes d'un âge moyen de 25 ans, majoritairement caucasiennes (98,6 %), dont environ 38,4 % sont des débutantes. L'IMC médian est de 22,3 kg/m^2.
- La population étudiée est similaire à celle qui serait traitée au Québec.
- Comme pour l'étude C302, bien que l'absence de comparateur soit jugée acceptable, une étude contre un comparateur actif reconnu aurait été souhaitable.

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

L'IP estimé sur la population des participantes âgées de 18 à 35 ans, calculé sur la base de 13 692 cycles à risque, est de 0,47. La différence entre la limite supérieure de l'IC95 % et l'estimation ponctuelle de l'IP est de 0,64 et, par conséquent, se situe en dessous de 1. Ce résultat est cliniquement significatif selon les experts consultés et démontre que l'association estétrol/drospirénone est efficace pour prévenir les grossesses. Il est à noter que le taux moyen d'observance au COC, pour l'ensemble des cycles est de 99,4 %, tant dans la population des femmes âgées de 18 à 35 ans, que dans la population globale.

Les résultats d'analyse des tables de survie sont cohérents avec les IP obtenus. Le taux cumulé de grossesses en cours de traitement dans le groupe des femmes âgées de 18 à 35 ans correspond à une protection contraceptive d'environ 99,6 % sur une année. L'incidence des saignements ou *spotting* imprévus par cycle varie de 13 à 19 % après le premier cycle. Environ 92 à 94 % des femmes ont présenté des saignements programmés, peu importe le cycle. La durée médiane de ces saignements était de 4 à 5 jours par cycle. Tous ces résultats sont toutefois de nature exploratoire.

Innocuité

Environ 7,1 % de femmes ont cessé le COC en raison des effets indésirables au cours de l'étude C302. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 1,3 % des participantes. Aucun de ces effets n'a été considéré comme lié au contraceptif, à l'exception d'un cas de dépression et d'une grossesse extra-utérine qui a mené à l'arrêt de l'étude. Un peu plus de la moitié des femmes (53,8 %) ont présenté des effets indésirables, dont 28,9 % étaient liés au traitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux généralement attendus des COC, soit les métrorragies (4,4 %), les maux de tête (3,5 %), l'acné (2,8 %), la dysménorrhée (2,8 %), la sensibilité mammaire (2,7 %) et la prise de poids (2,5 %). Un décès a été signalé, mais il n'est pas considéré comme causé par le contraceptif. Aucun cas d'événements de thromboembolie veineuse n'est rapporté. Les effets indésirables rapportés dans l'étude C301 sont similaires à ceux signalés dans l'étude C302. Contrairement à la première étude, un événement de thrombose veineuse a été rapporté et traité par du rivaroxaban. Aucun décès n'est rapporté. Somme toute, l'association estétrol/drospirénone est bien tolérée.

Données combinées des études C302 et C301

Le produit a été homologué par Santé Canada sur la base des données combinées de l'IP des 2 études pivots (Santé Canada 2021). L'IP combiné chez les femmes de 16 à 35 ans est de 1,52 (IC95 %: 1,04 à 2,16); ce résultat est basé sur 2 837 participantes avec 26 455 cycles à risque et 31 grossesses. La différence entre la limite supérieure de l'IC95 % et l'estimation ponctuelle est de 0,64.

Il s'agit d'une analyse réalisée *a posteriori* qui n'était pas prévue au protocole. Bien que les devis des 2 études soient similaires, leurs populations sont hétérogènes, ce qui constitue une limite. Les résultats d'IP obtenus à partir des données combinées n'ont donc pas été retenus par l'INESSS. Cette analyse ne contribue pas à réduire l'incertitude émanant de la discordance entre les résultats des 2 études principales.

Études C201 et C202

Il s'agit de 2 essais de phase II, à répartition aléatoire et à devis ouvert. L'étude C201 a pour but d'évaluer l'effet de la combinaison estétrol/drospirénone comparativement à celui des associations d'EE/Lévonorgestrel et d'EE/drospirénone sur la fonction endocrinienne, le contrôle métabolique et

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

l'hémostase. L'essai C202 a pour objet de comparer les effets de l'association estétrol/drospirénone à ceux de la combinaison EE/drospirénone sur l'inhibition de la fonction ovarienne.

Bien que des essais pharmacodynamiques de phase II soient requis par Santé Canada pour l'évaluation de l'innocuité des COC, il s'agit d'études de faible qualité méthodologique portant sur des paramètres intermédiaires (biomarqueurs de substitution de l'hémostase, score de *Hoogland*). Ceux-ci sont jugés insuffisants pour évaluer l'effet de l'estétrol/drospirénone sur les évènements thromboemboliques veineux (TEV) et sur la fonction ovarienne. C'est pourquoi les résultats observés ne permettent pas de conclure sur des bénéfices cliniques.

Perspective du patient
Au cours l'évaluation de l'association estétrol/drospirénone, l'INESSS n'a reçu aucune communication de femme ou d'association.

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Le choix d'un COC nécessite une rencontre de counseling avec la future utilisatrice. La dose d'EE dans le contraceptif et les préférences de l'utilisatrice doivent être prises en compte afin de réduire les effets secondaires et ainsi favoriser l'observance, élément essentiel à l'efficacité contraceptive. Il est important de distinguer le taux d'échec d'utilisation parfaite du taux d'échec d'usage réel en pratique.

Il est difficile, selon les cliniciens, de situer l'association estétrol/drospirénone dans l'arsenal thérapeutique des méthodes contraceptives. Il pourrait toutefois être envisagé chez des femmes qui ont eu des effets secondaires avec d'autres COC. En se basant sur l'étude (Klipping 2021), un clinicien mentionne que des femmes périménopausées pourraient bénéficier de ce produit en raison de son effet moindre sur la sécrétion de FSH, qui permet une sécrétion naturelle des œstrogènes et donc une diminution des effets secondaires chez cette population. Par ailleurs, aux dires des cliniciens, puisque l'estétrol aurait une action moins importante sur les tissus mammaires par rapport à l'EE, l'association estétrol/drospirénone pourrait théoriquement constituer un choix sécuritaire chez des femmes avec des antécédents de mutations des gènes *Breast Cancer* (*BRCA*).

Les cliniciens consultés ne sont pas préoccupés par la discordance entre les résultats des 2 études principales. D'une part, le résultat d'IP élevé dans l'étude C302 pourrait s'expliquer par la proportion élevée de femmes d'origine ethnique hispanique et afro-américaine, en raison d'une possible plus faible observance. Des conclusions similaires sont rapportées dans une étude qui a notamment relevé l'origine ethnique hispanique parmi les principaux facteurs qui augmentent la probabilité de non-observance (Westhoff 2012). D'autre part, ils considèrent que les résultats obtenus sont attendus. En effet, il est reconnu que les IP obtenus dans les études américaines sont généralement plus élevés que ceux des études européennes, en raison d'une moins bonne observance aux COC chez leurs utilisatrices.

L'effet de la combinaison estétrol/drospirénone sur l'acné serait comparable à celui des COC à base de lévonorgestrel. Il ne devrait donc pas être indiqué pour réduire l'incidence de l'acné en raison de l'action

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

moindre de l'estétrol comparativement aux COC à base d'EE et de drospirénone sur la globuline liant les hormones sexuelles (*SHBG*).

Selon les cliniciens, l'inscription de l'association estétrol/drospirénone ne changera pas la pratique actuelle, puisqu'ils la considèrent comme une option supplémentaire. Ils jugent cependant important d'avoir un vaste choix de contraceptifs afin de permettre à chaque femme de trouver celui qui lui convient, la contraception ayant un coût moindre qu'une grossesse non désirée (Frost 2014).

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Le taux de grossesse non désirée est élevé, malgré la disponibilité d'un large éventail de contraceptifs. Un besoin est donc présent pour de nouveaux contraceptifs efficaces, bien tolérés et qui permettraient une bonne observance.
- L'ensemble des résultats d'efficacité repose sur 2 études de bonne qualité méthodologique, dont les résultats sur l'IP sont discordants.
- Étude américaine (C302) : L'efficacité de l'association estétrol/drospirénone n'est pas démontrée, en raison d'un IP jugé élevé. Cependant, la population de l'étude n'est pas représentative des femmes qui recevraient le COC au Québec, en raison de la proportion élevée de femmes afro-américaines et hispaniques/latino. Une incertitude demeure quant à l'impact de cette différence sur l'IP obtenu.
- Étude européenne (C301) : L'efficacité de l'association estétrol/drospirénone est démontrée. En effet, l'IP estimé est inférieur à 1. La population de l'étude correspond à celle des femmes qui recevraient cette association au Québec.
- L'IP obtenu dans l'étude C302 est supérieur à celui rapporté dans les études principales des COC inscrits sur les listes.
- Une analyse combinant les données des 2 études principales a été réalisée *a posteriori*. Bien que l'IP obtenu soit inférieur à 1, ses limites la rendent insuffisante pour réduire l'incertitude liée aux résultats discordants des 2 études.
- Aucune étude comparant l'efficacité contraceptive de l'association estétrol/drospirénone à celle de COC inscrits sur les listes n'est disponible.
- Les femmes avec un IMC de plus de 35 kg/m^2, plus à risque d'échec, ont été exclues des études.
- Le profil d'innocuité de l'association estétrol/drospirénone est acceptable et comparable à celui des autres COC inscrits sur les listes.
- Selon les cliniciens, un vaste choix de méthodes contraceptives est toujours souhaité. L'association estétrol/drospirénone constituerait une option supplémentaire de contraception.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association estétrol/drospirénone n'est pas reconnue pour la prévention de la grossesse.

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

Motifs de la position majoritaire

- Les membres sont préoccupés par la discordance entre les résultats des 2 études principales.
- Bien que l'indice de Pearl (IP) obtenu dans l'étude européenne soit adéquat, celui de l'étude américaine dépasse le seuil jugé acceptable pour la démonstration de l'efficacité d'un contraceptif oral combiné (COC). Cela pourrait s'expliquer par la proportion élevée de femmes afro-américaines et d'origine hispanique, mais une incertitude persiste quant au bénéfice réel du contraceptif pour prévenir la grossesse.
- Les membres constatent que les COC inscrits sur les listes avaient obtenu des IP plus faibles que celui obtenu dans l'étude américaine.
- En raison de l'incertitude sur les données et de la présence de plusieurs autres COC sur les listes des médicaments, la documentation examinée ne permet pas de conclure que l'association estétrol/drospirénone comblerait un besoin de santé.

Motifs de la position minoritaire

- Les membres sont rassurés par le fait que l'IP obtenu dans l'étude européenne soit inférieur à 1, puisque la population qui y est incluse correspond à celle qui recevrait un COC au Québec.
- Le profil d'innocuité de l'association estétrol/drospirénone est similaire à celui des COC actuellement remboursés.
- Bien que plusieurs méthodes contraceptives soient actuellement utilisées en prévention de la grossesse, un vaste choix est souhaitable pour favoriser l'observance et ainsi réduire les grossesses non désirées. L'association estétrol/drospirénone constitue une option supplémentaire.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Anderson FD, Gibbons W, Portman D.** Safety and efficacy of an extended-regimen oral contraceptive utilizing continuous low-dose ethinyl estradiol. Contraception 2006;73(3):229-34.
- **Bachmann G, Sulak PJ, Sampson-Landers C, et coll.** Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 mcg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. Contraception 2004; 70: 191-8.
- **Black A, Yang Q, Wen SW, et coll**. Contraceptive use among Canadian women of reproductive age: results of a national survey. J Obstet Gynaecol Can 2009;31:627–40.
- **Black AY, Guilbert E, Hassan F et coll**. The cost of unintended pregnancies in Canada: estimating direct cost, role of imperfect adherence, and the potential impact of increased use of long-acting reversible contraceptives. J Obstet Gynaecol Can 2015,37(12):1086-097.
- **Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, et coll**. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: north american phase 3 efficacy and safety results. Contraception 2021;104:222-28.
- **Dinger JC, Cronin M, Mohner S, et coll.** Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors. Am J Obstet Gynecol 2009;201:263.e1-263.e9

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

- **Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, et coll**. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. Contraception 2020;102(6):396-02.
- **Duijkers I, Klipping C, Kinet V, et coll**. Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on ovarian function. Contraception, 2021;17:31
- **European Medicines Agency**. Assessment report: Drovelis. [En ligne. Page consultée le 18 novembre 2021]. Disponible à: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/drovelis-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, et coll**. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control, and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. Eur J Contracept Reprod Health Care 2000;5:124-134.
- **Frost JJ, Sonfield A, Zolna MR, et coll.** Return on investment: a fuller assessment of the benefits and cost savings of the us publicly funded family planning program. Milbank Q 2014;92(4):696-49.
- **Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, et coll.** Estetrol drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. BJOG 2021;129:63-71.
- **Gerlinger C, Trussel J, Mellinger U, et coll.** Different Pearl indice in studies of hormonal contraceptives in the United States: impact of study population. Contraception 2014;90:142-6
- **Hernadi L, Marr J, Trummer D, et coll**. Efficacy and safety of a low-dose combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 mcg in a 24/4-day regimen. Contraception 2009;80:18-24.
- **Kaunitz AM**. Efficacy, cycle control, and safety of two triphasic oral contraceptives: Cyclessa (desogestrel/ethinyl estradiol) and ortho-Novum 7/7/7 (norethindrone/ethinyl estradiol): a randomized clinical trial. Contraception. 2000 May;61(5):295-02
- **Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et coll.** Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. Contraception 2021;103(4):213-21.
- **Merki-Feld GS, Caetano C, Porz TC, et coll.** Are there unmet needs in contraceptive counselling and choice? Findings of the European TANCO Study. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care 2018;23(3):183-93
- **Rotermann M, Dunn S, Black A**. Utilisation des contraceptifs oraux chez les femmes de 15 à 49 ans : résultats de l'enquête canadienne sur les mesures de la santé.Rapports sur la santé 2015;26(10):24-32.
- **Santé Canada**. Octobre 2002. Ligne directrice sur le développement clinique des contraceptifs stéroïdiens féminins. [En ligne. Page consultée le 18 novembre 2021]. Disponible à: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/contracep-fra.pdf
- **Santé Canada.** Juin 2021. Sommaire des motifs de décisions-Nextstellis-Santé Canada. [En ligne. Page consultée le 07 février 2022]. Disponible à https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00536
- **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC).** Octobre 2015. Contraception au Canada. [En ligne. Page consultée le 19 novembre 2021]. Disponible à : https://www.jogc.com/cms/10.1016/S1701-2163(16)39370-7/attachment/373596bb-f703-453b-a9b8-f30ad3b64f97/mmc1.pdf.
- **Trussel J.** Contraceptive failure in the United States. Contraception 2011;3(5):397–04.
- **Trussel J, Portman D.** The creeping pearl: why has the rate of contraceptive failure increased in clinical trials of combined hormonal contraceptive pills? Contraception 2013;88(5):604–10.
- **Westhoff CL, Torgal AT, Mayeda ER, et coll**. Predictors of noncompliance in an oral contraceptive clinical trial. Contraception 2012;85(5):465-9.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

OPDIVO[MC]

Cancer avancé de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne ou de l'estomac

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Opdivo
Dénomination commune : Nivolumab
Fabricant : B.M.S.
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 10 mg/ml (4 ml et 10 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue sur la *Liste des médicaments – Établissements* à Opdivo[MC] pour le traitement du cancer de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) et de l'estomac, localement avancé non résécable ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique;
- Introduction du test compagnon.

L'INESSS propose 2 indications reconnues au ministre. La première vise l'ensemble de la population susceptible de bénéficier d'un traitement à base de nivolumab. Dans un contexte de ressources limitées, la seconde indication cible plutôt les patients qui bénéficient le plus de ce traitement, afin que la décision soit davantage responsable, juste et équitable pour l'ensemble de la population québécoise.

Indication reconnue (Ensemble de la population)

- en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de fluoropyrimidine pour le traitement de première intention d'un cancer localement avancé non résécable ou métastatique de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne ou de l'estomac, chez les personnes :

  - dont la tumeur est de type adénocarcinome et ne surexprime pas le récepteur HER2; et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

La durée maximale de traitement par le nivolumab est de 24 mois.

Il est à noter que le nivolumab 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 adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne. Dans le cas présent, l'échec est défini par la progression de la maladie au cours du traitement adjuvant ou dans les 6 mois suivant son arrêt.

Indication reconnue (PD-L1 SCP ≥ 5)

- en association avec une chimiothérapie à base d'un sel de platine et de fluoropyrimidine pour le traitement de première intention d'un cancer localement avancé non résécable ou métastatique de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne ou de l'estomac, chez les personnes :

  - dont la tumeur est de type adénocarcinome, ne surexprime pas le récepteur HER2 et exprime le PD-L1 (score combiné positif [SCP] ≥ 5);
    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 de traitement par le nivolumab est de 24 mois.

  Il est à noter que le nivolumab 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 adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne. Dans le cas présent, l'échec est défini par la progression de la maladie au cours du traitement adjuvant ou dans les 6 mois suivant son arrêt.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de

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

l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles que la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le nivolumab est un anticorps monoclonal recombinant humain qui s'administre par voie intraveineuse (I.V.). Il est conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (*Programmed death 1*, PD-1) et ses ligands (*Programmed death-ligand 1 et 2*, PD-L1 et PD-L2) produits par les cellules tumorales. La liaison des ligands au récepteur PD-1 situé à la surface des lymphocytes T limite l'activité et la surveillance immunologique de ces derniers dans les tissus périphériques ainsi que la production de cytokines. En inhibant cette liaison, le nivolumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive la réponse immunitaire antitumorale.

Le nivolumab « en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de platine, est indiqué chez les adultes dans le traitement du cancer de l'estomac, du cancer de la jonction œsogastrique ou de l'adénocarcinome œsophagien au stade avancé ou métastatique, négatif pour HER2. »

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation d'Opdivo[MC] par l'INESSS pour cette indication. Il s'agit d'un produit évalué par Santé Canada dans le cadre du projet Orbis.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Les cancers de l'œsophage et de l'estomac représentent les 19e et 14e cancers les plus fréquemment diagnostiqués, respectivement, ainsi que les 10e et 12e causes de décès par cancer au Canada (Brenner 2020). En 2021, il est estimé qu'environ 540 nouveaux cas de cancer de l'œsophage ont été diagnostiqués et que 470 personnes sont décédées des suites de cette maladie au Québec (Comité consultatif canadien 2021). Pour le cancer gastrique, il s'agit d'environ 1 060 nouveaux cas diagnostiqués et d'environ 530 décès enregistrés en 2021 (Comité consultatif canadien 2021). Le nombre de cas et de décès du cancer de la JGO est inclus dans les données présentées pour ces deux sites tumoraux.

Les cancers œsophagien et gastrique se divisent en 2 principaux sous-types histologiques, soit l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde, présentant des incidences et des étiologies différentes. L'adénocarcinome se présente généralement dans l'œsophage distal, la JGO et l'estomac, alors que le carcinome épidermoïde est localisé le plus fréquemment aux parties supérieure et moyenne de l'œsophage (Jain 2017). Au Canada, l'incidence des adénocarcinomes est en augmentation, alors que celle du carcinome épidermoïde est en déclin. Au stade précoce, les patients sont souvent asymptomatiques et deviennent symptomatiques lorsque la maladie atteint un stade avancé. Au Canada, 39,9 et 43,5 % des patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de l'estomac, respectivement, présentent une forme métastatique de la maladie lors du diagnostic (Comité consultatif canadien 2018). Environ 5 % des patients sont en vie 5 ans après avoir reçu le diagnostic au stade avancé (Société canadienne du cancer 2021).

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

Pour le cancer œsophagien ou gastrique, dont le récepteur du facteur de croissance épidermique 2 humain (*human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) négatif, localement avancé non résécable ou métastatique, des chimiothérapies à base d'une fluoropyrimidine et d'un sel de platine constituent le traitement de choix en première intention, et s'administrent sans égard au niveau de PD-L1 exprimé par la tumeur. Les principales chimiothérapies sont les associations cisplatine/fluorouracil ([5-FU], CF), cisplatine/capécitabine (CX), oxaliplatine/capécitabine (XELOX ou CAPOX) et oxaliplatine/5-FU/acide folinique (FOLFOX) (McGee 2017, Smyth 2016). Pour les patients ne pouvant recevoir un sel de platine, l'association irinotécan/acide folinique/5-FU (FOLFIRI) est une option de traitement. À l'exception du FOLFIRI, ces chimiothérapies sont considérées comme d'efficacité équivalente. L'ajout de l'épirubicine aux chimiothérapies à base d'une fluoropyrimidine et d'un sel de platine est peu utilisé en pratique clinique en raison de sa toxicité importante. Au Québec, le FOLFOX est la principale chimiothérapie administrée. Quant aux patients atteints d'un adénocarcinome HER2 positif, ils reçoivent du trastuzumab en association avec l'une des chimiothérapies mentionnées précédemment.

Besoin de santé

Les cancers de l'œsophage, de la JGO et de l'estomac sont des maladies agressives à haut taux de récidive et à mortalité élevée. Chez une proportion importante des patients, ces types de cancers sont diagnostiqués au stade avancé. Les chimiothérapies actuellement offertes prolongent la survie, mais celle-ci demeure inférieure à un an en médiane. De plus, elles entraînent des effets indésirables qui réduisent la qualité de vie des patients.

Un besoin est donc présent pour des traitements qui prolongent davantage la survie, qui ont des effets indésirables gérables et qui permettent de maintenir la qualité de vie ou de l'améliorer. Des traitements pouvant s'administrer à domicile sont souhaitables.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude CheckMate-649 (Janjigian 2021, Moehler 2021), complétée par des données de qualité de vie (Wyrwicz 2021, Elimova 2021) et 2 mises à jour des résultats (EMA 2021, Shitara 2022), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte non publiée, réalisée par le fabricant.

<u>Étude CheckMate-649</u>

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ajout du nivolumab à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de sel de platine, ou de l'association du nivolumab et de l'ipilimumab, à celles de la chimiothérapie seule. Elle a été réalisée sur 1 581 adultes ayant eu un adénocarcinome de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac, localement avancé ou métastatique. Pour être admis, les patients devaient avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et ne pas avoir reçu de traitement antérieur ciblant le PD-1 ou PD-L1, et leur tumeur ne devait pas être connue positive pour le HER2.

La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le statut PD-L1 (*Tumor proportion score* [TPS] ≥ 1 % ou < 1 %/indéterminé), la région (Asie ou États-Unis/Canada ou autre), l'ECOG (0 ou 1) et le type de chimiothérapie administrée (XELOX ou FOLFOX). Les patients ont été répartis en 3 groupes pour recevoir le nivolumab en association avec une chimiothérapie (XELOX ou FOLFOX au choix de

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

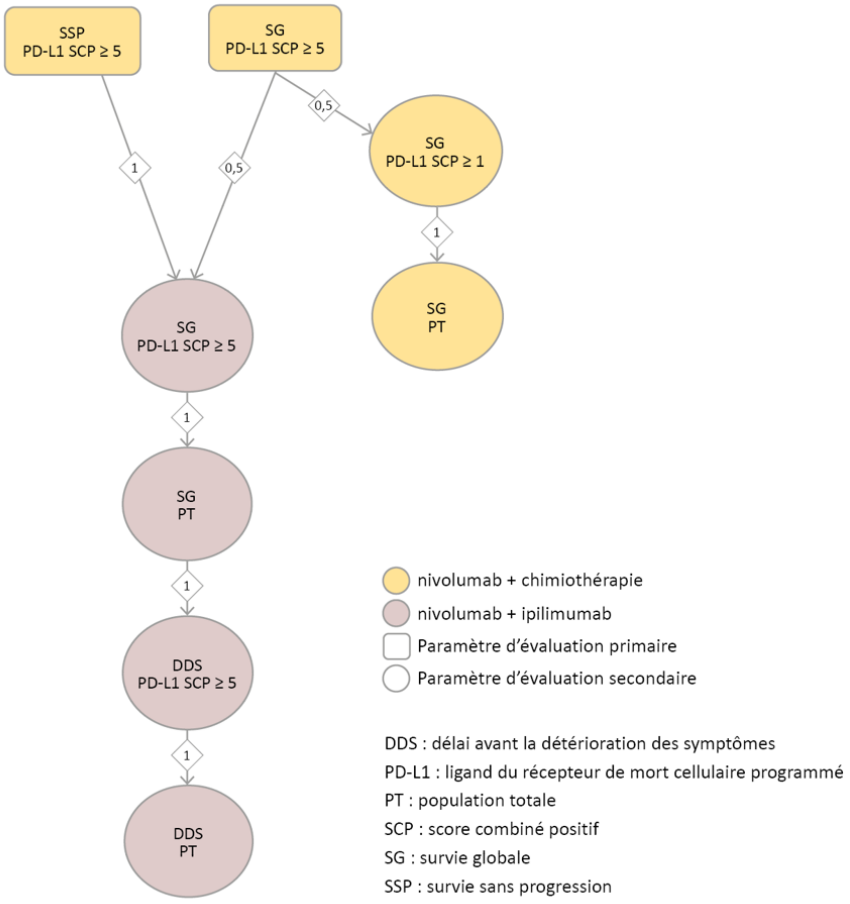
l'investigateur), le nivolumab en association avec l'ipilimumab ou une chimiothérapie seule. Les données du nivolumab en association avec l'ipilimumab ne font pas l'objet de la présente évaluation, puisque le recrutement dans ce groupe a été arrêté prématurément. Les patients recevaient du nivolumab à la dose de 240 mg I.V. toutes les 2 semaines ou de 360 mg I.V. toutes les 3 semaines, selon la chimiothérapie administrée, et ce, pour un maximum de 24 mois. Le protocole XELOX, composé d'oxaliplatine à la dose de 130 mg/m^2 I.V. au jour 1 et de capécitabine à la dose de 1 000 mg/m^2 par voie orale (PO) 2 fois par jour, des jours 1 à 14, est administré par cycle de 21 jours, alors que le FOLFOX, composé d'oxaliplatine à la dose de 85 mg/m^2 I.V. au jour 1, de leucovorin 400 mg/m^2 I.V. au jour 1, et de 5-FU 400 mg/m^2 I.V. au jour 1, puis 1 200 mg/m^2/jour en perfusion I.V. aux jours 1 et 2, est administré par cycle de 14 jours. Le nombre de cycles de chimiothérapie était établi selon les protocoles standards de chaque établissement. Une fois la chimiothérapie achevée, le nivolumab était administré en monothérapie.

Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou l'atteinte de la durée maximale de traitement prévue. En présence d'effets indésirables significatifs liés à la chimiothérapie, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite. Les réductions de dose n'étaient pas autorisées pour le nivolumab. Le *crossover* n'était pas permis.

Les paramètres d'évaluation principaux sont la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) chez les patients dont la tumeur exprime un score combiné positif (SCP) pour le PD-L1 ≥ 5. Les paramètres d'évaluation secondaires clés sont la SG chez les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 1 et chez la population totale. Pour la SG, une analyse intermédiaire et une analyse finale sont prévues au protocole. L'analyse intermédiaire de la SG correspond à l'analyse finale de la SSP. Le fractionnement de l'alpha et une analyse hiérarchisée ont été utilisés afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha) des 4 paramètres précédemment nommés. Le seuil de signification bilatéral de 5 % a été réparti entre les deux paramètres principaux. La séquence d'analyse hiérarchisée est présentée à la figure 1. Les seuils de signification présentés sont ceux de l'analyse intermédiaire et sont calculés selon le nombre exact d'évènements observés au moment de l'analyse.

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

Figure 1 : Contrôle de l'erreur de type I pour l'analyse intermédiaire de l'étude CheckMate-649



Les principaux résultats de l'analyse intermédiaire, obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 13,1 mois et 11,1 mois pour les patients ayant reçu le nivolumab en association avec une chimiothérapie ou une chimiothérapie seule, respectivement, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CheckMate-649 (Janjigian 2021)

Paramètre d'évaluation	Nivolumab/chimiothérapie[a] (n = 789)	Chimiothérapie[a] (n = 792)	RRI (IC) valeur p
Survie globale médiane chez les patients dont la tumeur exprime PD-L1 SCP ≥ 5	(n = 473) 14,4 mois	(n = 482) 11,1 mois	0,71 (IC98,4 % 0,59 à 0,86) p < 0,0001[b]
Survie sans progression médiane chez les patients dont la tumeur exprime PD-L1 SCP ≥ 5[d]	(n = 473) 7,7 mois	(n = 482) 6,0 mois	0,68 (IC98 % 0,56 à 0,81) p < 0,0001[c]
Survie globale médiane chez les patients dont la tumeur exprime PD-L1 SCP ≥ 1	(n = 641) 14,0 mois	(n =655) 11,3 mois	0,77 (IC99,3 % 0,64 à 0,92) p < 0,0001[e]
Survie globale médiane de la population totale	13,8 mois	11,6 mois	0,80 (IC99,3 % 0,68 à 0,94) p = 0,0002[e]

IC : Intervalle de confiance; I.V. : Intraveineux; PO : *Per os*; RRI : Rapport des risques instantanés; SCP : score combiné positif.

a Chimiothérapie au choix de l'investigateur. XELOX inclut de l'oxaliplatine 130 mg/m^2 I.V. au jour 1 et de la capécitabine 1 000 mg/m^2 PO 2 fois par jour, du jour 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours. FOLFOX inclut de l'oxaliplatine 85 mg/m^2 I.V. au jour 1, du leucovorin 400 mg/m^2 I.V. au jour 1 et du fluorouracil 400 mg/m^2 I.V. au jour 1, puis 1 200 mg/m^2/jour en perfusion I.V. au jour 1 et 2 de chaque cycle de 14 jours.

b Le résultat est statistiquement significatif selon le seul de signification de 0,016.

c Le résultat est statistiquement significatif selon le seul de signification de 0,02.

d Évalué par un comité indépendant.

e Le résultat est statistiquement significatif selon le seuil de signification de 0,007.

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs tels que la SSP, l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. Toutefois, l'évaluation de la SSP par un comité indépendant est rassurante.
- Les risques de biais de sélection et de détection sont considérés comme faibles. Toutefois, un biais d'attrition semble être présent dans le groupe chimiothérapie, puisque les retraits du consentement après la répartition aléatoire, mais avant le début du traitement, y sont plus fréquents (19 contre 2 patients).
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Notons que l'étude est stratifiée selon le PD-L1 TPS, alors que les résultats sont présentés selon le PD-L1 SCP, à la suite d'un amendement au cours de l'étude. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- La SG est un paramètre d'évaluation principal adéquat pour ce type de cancer à ce stade de la maladie.
- Au niveau du plan statistique, le transfert de l'alpha d'une analyse à l'autre, plutôt que l'alpha résiduel, est une approche moins conservatrice. L'erreur de type I sera donc supérieure à 5 % pour l'ensemble des analyses prévues, ce qui constitue une limite. Les intervalles de confiance sont ajustés selon la valeur alpha associée à l'analyse, ce qui permet d'apprécier l'exactitude des résultats. Somme toute, le plan statistique est acceptable pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.
- Parmi les amendements du protocole d'intérêt, notons l'ajout au bras nivolumab/chimiothérapie (initialement, cette étude comparait le nivolumab/ipilimumab à la chimiothérapie seule), l'augmentation de la taille d'échantillon à 3 reprises, le changement de méthode de calcul du PD-L1

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

(passant du TPS au SCP), la modification des paramètres d'évaluation principaux, et le moment prévu des analyses statistiques ainsi que leur nombre. Ces modifications multiples et critiques du protocole remettent en question l'intégrité de l'essai, d'autant plus que l'étude est ouverte et donc plus sujette aux biais.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 61 ans, 70 % sont des hommes, 24 % sont d'origine asiatique, 58 % ont un statut de performance selon l'ECOG de 1, 96 % ont un cancer métastatique et 16 % des tumeurs expriment un TPS PD-L1 ≥ 1 %. Dans la population à l'étude, 83 % ont un PD-L1 SCP ≥ 1 et 61 % un PD-L1 SCP ≥ 5.
- La population étudiée est peu représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie, en raison de la proportion d'Asiatiques et de la forte prévalence de cancer gastrique (70 %). De plus, 40,7 % de la population a un statut inconnu HER2, ce qui constitue un enjeu dans l'interprétation des résultats.
- En ce qui a trait au choix de la chimiothérapie comme comparateur, il est jugé approprié, car les protocoles FOLFOX et XELOX sont les plus fréquemment utilisés au Québec.

Selon la séquence d'analyse hiérarchisée, les résultats des 2 paramètres principaux et des 2 paramètres d'évaluation secondaires sont statistiquement significatifs lorsque le nivolumab est ajouté à la chimiothérapie, comparativement à la chimiothérapie seule. Les gains de survie globale allant de 2,2 à 3,3 mois selon la population sont jugés cliniquement significatifs. De plus, les courbes de Kaplan-Meier se séparent rapidement en début de traitement pour chacune des populations. L'ampleur de l'effet du traitement sur la SG est plus importante chez les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5. Une analyse exploratoire ciblant la population dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP < 5 suggère une SG médiane comparable chez les patients ayant reçu ou non le nivolumab (12,42 contre 12,25 mois; rapport des risques instantanés [RRI] 0,94; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] 0,78 à 1,13). Le gain de SG dans la population totale est fortement influencé par les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5, ceux-ci représentant 61 % des patients inclus. Les résultats pour la SSP vont dans le même sens que ceux de la SG. Des traitements subséquents ont été administrés à 38 % des patients du groupe nivolumab/chimiothérapie et 41 % des patients du groupe chimiothérapie; il s'agit d'une immunothérapie pour 2 et 8 % des patients, respectivement.

En ce qui a trait à l'innocuité, 36 et 24 % des patients ont arrêté leur traitement en raison d'effets indésirables, alors que 67 et 58 % des patients l'ont interrompu pour cette raison, respectivement, dans le groupe nivolumab/chimiothérapie et le groupe chimiothérapie seule. Les principaux effets indésirables liés à l'association nivolumab/chimiothérapie, comparativement à la chimiothérapie, sont les nausées (41,3 % contre 38,1 %), les diarrhées (32,4 % contre 26,9 %), les neuropathies périphériques (28,3 % contre 24,8 %), l'anémie (26,0 % contre 22,3 %) et la fatigue (25,8 % contre 22,6 %). Des effets indésirables de grade 3 ou 4 liés aux traitements sont survenus chez 59 % des patients du groupe nivolumab/chimiothérapie, comparativement à 44 % des patients du groupe comparateur. Les effets indésirables immuns sont plus fréquents chez les patients recevant du nivolumab, comparativement à ceux n'en recevant pas. Il y a eu 16 et 4 décès liés au traitement chez les patients recevant la chimiothérapie avec ou sans nivolumab, respectivement. Notons que dans l'étude, seulement 2,6 % des

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

patients ont reçu le nivolumab pendant 2 ans en raison de la progression rapide de la maladie. Somme toute, il n'y a pas de nouveaux signaux observés avec le nivolumab comparativement à ce qui est observé en pratique clinique. Les effets indésirables observés avec le nivolumab peuvent être pris en charge, notamment par une interruption temporaire du traitement, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence. L'ajout du nivolumab à la chimiothérapie ne semble pas augmenter la toxicité du traitement de façon significative.

Quant à la qualité de vie, elle a été mesurée dans l'étude CheckMate-649 à l'aide des questionnaires *Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric* (FACT-Ga) et *Gastric Cancer Subscale* (GaCS). Il s'agit de questionnaires reconnus et validés en oncologie. Ils sont administrés toutes les 6 semaines pendant que les patients reçoivent une chimiothérapie, puis tous les 3 mois à la suite de l'arrêt de celle-ci. La différence minimale cliniquement significative prédéfinie pour le FACT-Ga est de 15,1 points par rapport à la valeur initiale, alors qu'elle se définit par une réduction de 8,2 points sur le GaCS. Dans la population totale, le taux de complétion des questionnaires est supérieur à 80 % dans la 1re année de l'étude. Dans la population totale et celle dont la tumeur exprime PD-L1 SCP≥ 5, les scores initiaux pour le FACT-Ga sont similaires entre les groupes et s'améliorent au cours du traitement, sans toutefois atteindre une différence cliniquement significative. Dans la population totale, le délai de détérioration de la qualité de vie, basé sur le GaCS, n'est pas atteint dans le groupe nivolumab et il est de 21 mois dans le groupe chimiothérapie. En ce qui concerne les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5, ce délai n'est pas atteint chez ceux recevant du nivolumab en association avec une chimiothérapie et il est de 12,6 mois chez ceux recevant une chimiothérapie seule. Selon les données disponibles, l'ajout du nivolumab à la chimiothérapie ne semble pas détériorer de façon significative la qualité de vie des patients. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison du devis ouvert de l'étude.

Une première mise à jour des données de l'étude CheckMate-649 a été effectuée après un suivi minimum de 19,4 mois (EMA). Il en ressort que le gain de SG est de 3,3 mois, 2,7 mois et 2,4 mois chez les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5, un PD-L1 SCP≥ 1 et dans la population totale, respectivement. Une 2e mise à jour des données (Shitara), effectuée après un suivi minimum de 24 mois, montre que des traitements subséquents ont été administrés à 41 et 44 % des patients recevant une chimiothérapie en association ou non avec le nivolumab, respectivement. La SSP à l'initiation du second traitement subséquent est de 12,2 mois dans le groupe nivolumab/chimiothérapie, comparativement à 10,4 mois dans le groupe chimiothérapie (RRI 0,75; IC95 % 0,67 à 0,84). Il n'y a pas de nouveau signal d'innocuité. Ainsi, les résultats observés lors de l'analyse intermédiaire semblent se maintenir dans le temps et le profil d'innocuité demeure acceptable.

<u>Comparaison indirecte</u>

Le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau non publiée ayant pour but de comparer l'efficacité du nivolumab en association avec une chimiothérapie à celle des chimiothérapies offertes chez les patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac, localement avancé ou métastatique.

Cette comparaison n'a pas été retenue, puisqu'elle n'est pas jugée nécessaire à l'évaluation de ce dossier. Les données de l'étude CheckMate-649 sont suffisantes pour apprécier l'effet du nivolumab en ajout à une chimiothérapie comparativement aux chimiothérapies utilisées en pratique clinique au Québec.

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

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du nivolumab l'INESSS a reçu une communication de *My Gut Feeling – stomach Cancer Fondation of Canada,* organisme voué à la sensibilisation, au soutien, à l'éducation, à l'information et aux conseils portant sur le cancer de l'œsophage, de la JGO et de l'estomac.

Cette association a réalisé un sondage auprès des personnes atteintes d'un cancer de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac. Des 62 répondants, la moitié sont des patients et l'autre des proches aidants. Bien que ce type de cancer touche principalement les hommes, 79 % des répondants sont des femmes. De plus, 74 % ont un cancer gastrique, 82 % ont un adénocarcinome et 25,8 % ont été diagnostiqués au stade IV. Parmi les répondants, 63 % proviennent du Canada et 29 % des États-Unis. Notons que 23 % des patients ont payé en partie ou en totalité leur traitement.

Les principaux symptômes de la maladie rapportés par les répondants sont des changements d'appétit, la perte de poids, de la douleur ou un inconfort abdominal, du reflux, des nausées ou des vomissements et des anomalies au niveau des prises de sang. Parmi les répondants, 84 % ont eu une chimiothérapie, 69 % une chirurgie, 27 % de la radiothérapie, 8 % de la chimioradiothérapie, 26 % une immunothérapie et 5 % d'autres thérapies. Douze patients ont reçu du nivolumab, dont certains en combinaison avec la chimiothérapie. La fatigue demeure le principal effet indésirable ressenti. L'intention de traitement à laquelle le nivolumab a été administré n'est cependant pas connue.

Le diagnostic a affecté la qualité de vie de 90 % des répondants, notamment celle liée à leur santé physique, leur santé mentale, l'aptitude à se nourrir, la capacité à travailler, les aspects financiers, les aspects sociaux, leur identité et leur image personnelle. La détérioration de la qualité de vie est l'une des principales raisons d'insatisfaction des répondants par rapport aux thérapies actuellement disponibles. Pour les patients atteints de ce type de cancer, la qualité de vie ainsi que la prolongation de l'espérance de vie sont importantes. D'ailleurs, 97 % d'entre eux demandent à avoir accès à des options supplémentaires de traitement.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de la part de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cancers de l'œsophage, de la JGO et de l'estomac, localement avancé ou métastatique, sont des maladies agressives dont le taux de récidive est élevé et le pronostic, sombre. L'histologie, le niveau d'expression du PD-L1 et l'origine ethnique, notamment les Asiatiques, sont des facteurs qui semblent influencer la réponse à l'immunothérapie.

En première intention de traitement, le FOLFOX est la principale chimiothérapie utilisée au Québec, principalement parce que l'oxaliplatine est un sel de platine mieux toléré que le cisplatine. La capécitabine, incluse dans le protocole XELOX, semble avoir un profil d'innocuité moins favorable que le 5-FU. Bien qu'elle s'administre par voie orale, ce que certains patients préfèrent, son usage est limité chez les patients atteints de dysphagie.

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

Les cliniciens jugent que le gain de SG, variant de 2,2 à 3,3 mois, observé dans l'étude CheckMate-649, est cliniquement significatif pour ces types de cancer. Les résultats de cette étude de phase III vont dans le même sens que ceux des autres études publiées à cette intention de traitement, notamment l'étude KEYNOTE-590 (Sun 2021), à savoir une meilleure réponse chez les patients dont la tumeur exprime un SCP élevé pour le PD-L1. Dans l'étude CheckMate-649, le statut HER2 inconnu pour une proportion significative de la cohorte (> 40 %) et les nombreux amendements du protocole remettent en question l'intégrité de cet essai à devis ouvert. Certains experts consultés ajouteraient le nivolumab à la chimiothérapie seulement chez les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5, car ils jugent le rapport risques-bénéfices acceptable uniquement dans cette population, alors que d'autres cliniciens l'ajouteraient à tous les patients inclus dans l'étude CheckMate-649. Ces cliniciens concèdent toutefois que les bénéfices sont moindres chez les patients ayant une tumeur exprimant un PD-L1 SCP < 5, mais mentionnent ne pas pouvoir conclure à une absence d'effet.

L'analyse du niveau d'expression de la tumeur du PD-L1 n'est actuellement pas effectuée au Québec. Advenant la disponibilité d'une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1 à ce stade de la maladie, les cliniciens mentionnent qu'ils devront avoir accès au test afin de les guider dans le choix de traitement, et ce, même si la population admissible est sans égard à l'expression du PD-L1. Les cliniciens affirment qu'en présence d'effets indésirables, ils seront portés à cesser l'immunothérapie plus rapidement chez les patients ayant un faible SCP.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Une proportion importante des cancers de l'œsophage, de la JGO et de l'estomac sont diagnostiqués à un stade avancé. Malgré les traitements actuels, le risque de décès est élevé. En présence d'un cancer métastatique, la survie estimée à 5 ans est d'environ 5 %.
- Il existe un besoin de santé non comblé d'améliorer le pronostic des patients. Un traitement, au stade localement avancé non résécable ou métastatique, devrait permettre de prolonger la vie et d'avoir un profil d'innocuité acceptable permettant le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur une étude de qualité méthodologique acceptable, l'étude CheckMate-649.
- La population de cette étude est peu représentative de celle du Québec en raison de la proportion élevée d'Asiatiques (24 %) et de patients ayant un cancer gastrique (70 %). De plus, 41 % de la population à l'étude a un statut HER2 inconnu. Au Québec, les patients atteints d'un adénocarcinome sont testés pour le HER2, puisque les patients positifs reçoivent du trastuzumab en association avec une chimiothérapie.
- Les amendements multiples et significatifs du protocole remettent en question l'intégrité de l'essai, d'autant plus que l'étude est réalisée en devis ouvert, et donc plus sujette aux biais. La modification de paramètres d'évaluations entache la validité interne de l'étude.
- Bien que non conventionnel, le plan statistique semble acceptable pour l'analyse des résultats cliniquement pertinents.
- Les résultats de cette étude montrent que l'ajout du nivolumab à la chimiothérapie améliore la SG comparativement à la chimiothérapie dans les 3 populations prédéfinies, en réduisant le risque de

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

décès de 29 % chez les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5, de 23 % chez ceux dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 1 et de 20 % dans la population totale. Ces résultats sont statistiquement et cliniquement significatifs.

- Bien que la SG et la SSP soient statistiquement significatives dans la population totale, certains sous-groupes ont un ratio risques-bénéfices plus acceptable, notamment celui des patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5.
- Dans la population totale, une forte proportion de patients (> 60 %) ont une tumeur ayant un niveau d'expression du PD-L1 SCP ≥ 5, ce qui influence les résultats obtenus.
- L'ajout du nivolumab à la chimiothérapie ne semble pas augmenter la toxicité du traitement de façon significative. Il n'y a pas de nouveau signal concernant l'innocuité du nivolumab en comparaison de ce qui a été observé dans les études précédentes réalisées sur d'autres types de cancer.
- L'ajout du nivolumab à la chimiothérapie ne semble pas détériorer la qualité de vie des patients.
- Le nivolumab répond partiellement aux attentes énoncées par les patients, soit l'accès à des options supplémentaires de traitements qui prolongent la survie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du nivolumab, en ajout à la chimiothérapie, est reconnue pour le traitement du cancer de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) et de l'estomac, localement avancé ou métastatique, sans égard au niveau d'expression du PD-L1.

Motifs de la position majoritaire

- Les membres sont d'avis que les données évaluées permettent de reconnaître que le nivolumab, en ajout à la chimiothérapie, est efficace dans l'ensemble de la population à l'étude. Quoique l'efficacité semble moindre chez les patients ayant un score combiné positif (SCP) PD-L1 < 5, ils ne peuvent conclure à l'absence d'efficacité dans cette sous-population. Le clinicien devra discuter des risques et des bénéfices de ce traitement, particulièrement avec les patients dans cette situation.
- Les membres reconnaissent que le bénéfice de survie globale est plus important chez les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5.
- La nature et la fréquence des effets indésirables attribuables au nivolumab font que son ajout à la chimiothérapie ne semble pas augmenter la toxicité du traitement de façon significative. Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été détecté comparativement à son utilisation dans d'autres types de cancers.
- Le nivolumab ne semble pas détériorer significativement la qualité de vie des patients lorsqu'il est ajouté à la chimiothérapie.
- Le nivolumab répond partiellement au besoin de santé énoncé par les patients, soit l'accès à des options supplémentaires de traitements qui prolongent la survie.

Motifs de la position minoritaire

- La population à l'étude est peu représentative de celle à traiter au Québec, notamment en raison de la grande proportion de patients atteints d'un cancer de l'estomac et d'Asiatiques, ce qui affecte l'interprétation des données. Le statut HER2 inconnu chez une proportion significative de patients ajoute à l'incertitude.

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

- Dans l'étude CheckMate-649, les nombreux amendements du protocole préoccupent certains membres.
- Dans la population à l'étude, puisque 61 % des patients ont une tumeur qui exprime un PD-L1 SCP ≥ 5, certains membres sont d'avis que cela a un impact significatif sur l'ampleur du gain observé dans la population totale.
- Certains membres jugent que le gain de survie globale est minime pour les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP < 5. Selon eux, seule l'ampleur du bénéfice de survie globale observée chez les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5 est suffisante pour reconnaître l'efficacité du traitement.
- Concernant les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP < 5, l'ajout du nivolumab à la chimiothérapie expose ceux-ci aux effets indésirables de l'immunothérapie sans que les bénéfices de cet ajout soient clairement démontrés.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix du nivolumab et de ses comparateurs ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome HER2 négatif de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac localement avancé non résécable ou métastatique se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coûts d'acquisition du nivolumab et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition par période de 14 ou 21 jours[c]
Nivolumab (N) Opdivo[MC] + Chimiothérapie (C) mFOLFOX6 ou XELOX	(N) 240 mg I.V. au jour 1 toutes les 2 semaines ou 360 mg I.V. au jour 1 toutes les 3 semaines, jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois[d]. + (C) Selon la posologie usuelle de mFOLFOX6 ou XELOX	(N) 782,22 $ / fiole de 40 mg/4 ml (N) 1 955,56 $ / fiole de 100 mg/10 ml	8 ou 12 premiers cycles : 4 783 ou 4 956 $/ 14 jours[e] 7 130 ou 7 303 $/ 21 jours[e] Cycles suivants : 4 693 $ / 14 jours[f] 7 040 $ / 21 jours[f] Max (24 mois): Environ 250 000 $
COMPARATEURS			
mFOLFOX6			263 $/14 jours Max (12 cycles) : 3 152 $
XELOX			90 $/21 jours Max (8 cycles) : 720 $

I.V. : Intraveineux; Max : Maximum; mFOLFOX6 : Schéma de chimiothérapies associant la leucovorine, le fluorouracil et l'oxaliplatine; XELOX : Schéma de chimiothérapies associant la capécitabine et l'oxaliplatine.

a Selon la posologie recommandée par la monographie de produit ou l'usage clinique courant d'après le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ).

b Ces prix sont ceux soumis par le fabricant.

c Ce coût est calculé en tenant compte d'une utilisation parfaite des médicaments, pour une personne de 1,85 m^2 de surface corporelle et il exclut les pertes de médicament, le cas échéant. Une standardisation des doses (*dose banding*) est présumée. Ce coût est approximé en considérant une dose exacte selon la surface corporelle du patient. Les prix des comparateurs considérés proviennent des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (décembre 2021). Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Pour le nivolumab, il s'administre au jour 1 tous les 14 ou 21 jours, en concomitance avec le régime mFLOFO6 ou XELOX, respectivement. De plus, il peut être administré tous les 28 jours (480 mg I V.) après l'arrêt ou la complétion des cycles de chimiothérapie.

e Le coût varie selon la chimiothérapie administrée par cycle de 14 ou 21 jours.

f Il s'agit des cycles du nivolumab en monothérapie.

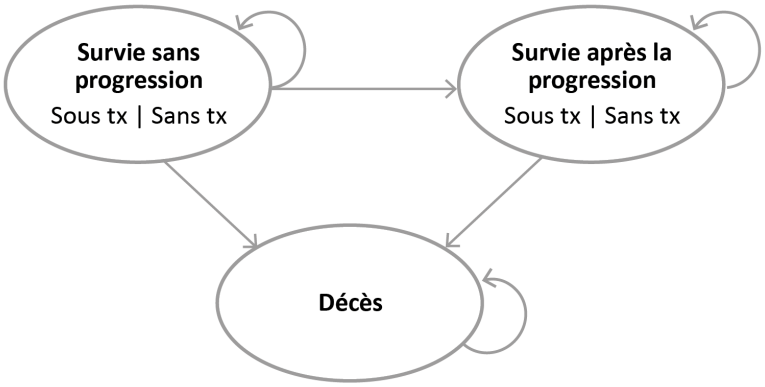
RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du nivolumab en ajout au FOLFOX ou au XELOX comparativement à une chimiothérapie seule (notamment FOLFOX et XELOX), pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome HER2 négatif de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac localement avancé non résécable ou métastatique. Cette analyse :

- se base sur le modèle de Markov à 3 états de santé ci-dessous;

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

Figure 2. Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique soumis



tx : traitement

- porte sur un horizon temporel de 25 ans, représentant un horizon à vie pour la totalité des patients;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude CheckMate-649. Une équivalence d'efficacité est présumée entre les différentes chimiothérapies. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une distribution paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité dérivées des données collectées au moyen du questionnaire EQ-5D-3L soumis aux sujets de l'étude CheckMate-649 et d'un algorithme d'appariement canadien (Bansback 2012);
- est réalisée selon une perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux, dans laquelle sont inclus les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, ainsi que les coûts associés au suivi médical, à la prise en charge des effets indésirables associés aux traitements, aux traitements subséquents et aux soins de fin de vie.

Selon l'approche déterministe du fabricant, le RCUI du nivolumab en ajout à la chimiothérapie (FOLFOX ou XELOX) est estimé à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), comparativement à FOLFOX ou XELOX seul. Selon les analyses de sensibilité effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, son RCUI moyen est estimé en moyenne à [redacted] $/QALY gagné et la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Elle s'appuie sur une étude clinique de qualité acceptable et la structure du modèle, par le biais de ses états de santé, reflète une pratique clinique ainsi qu'une évolution de l'état du patient jugées appropriées. En raison des bénéfices cliniques présumés différentiels entre la population totale et celle dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5, l'INESSS a réalisé deux analyses. Il a également relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation des RCUI et a apporté, notamment, les modifications suivantes :

- Survie globale : Pour l'association nivolumab/chimiothérapie, le fabricant estime que la distribution paramétrique log-logistique permet la meilleure extrapolation des données de SG. Cette distribution prévoit notamment qu'environ 3 % des patients traités par le nivolumab seraient en vie après 10 ans. Selon l'INESSS, ce résultat est jugé optimiste compte tenu des données

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

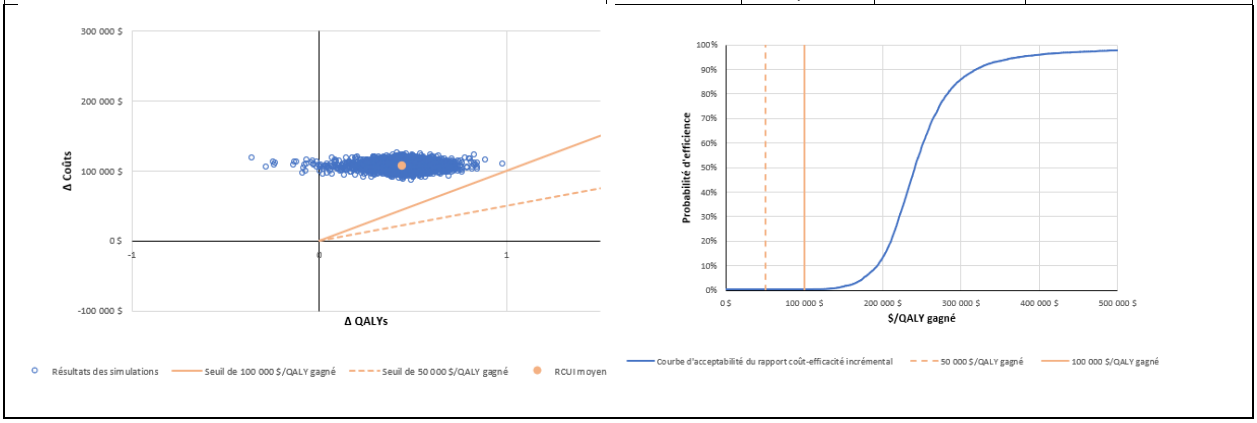
disponibles. Le cancer de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac étant un cancer à très mauvais pronostic, il est difficile d'accorder un avantage de SG au nivolumab à si long terme sans une démonstration plus robuste. Ainsi, 2 distributions statistiquement valides et cliniquement plausibles, dont celle du fabricant et une plus conservatrice, sont retenues pour l'analyse probabiliste de l'INESSS.

- Durée des traitements : Pour le nivolumab, les données de l'estimateur Kaplan-Meier (données jugées suffisamment matures et peu de censure à droite) de l'étude CheckMate-649 sont plutôt retenues par l'INESSS au lieu de la distribution paramétrique suggérée par le fabricant. Cette approche permet de mieux tenir compte de son arrêt et de la quantité attendue des doses reçues. Pour les chimiothérapies, au lieu d'une administration jusqu'à la progression de la maladie, une durée maximale de 8 à 12 cycles, selon la chimiothérapie administrée, est retenue par l'INESSS.
- Prix des chimiothérapies et coûts d'administration : Des coûts d'acquisition inférieurs sont retenus par l'INESSS pour les différents agents chimiothérapeutiques; ils proviennent des contrats d'achat du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour la région de Montréal (décembre 2021). Également, un coût d'administration par cycle moindre (215 $ au lieu de 400 $ du fabricant) est aussi présumé. Ce coût se rapproche des résultats actualisés d'une étude québécoise (Shinder 2012).
- Dose fixe du nivolumab : En accord avec la monographie de produit, au lieu d'une dose en fonction du poids (3 ou 4,5 mg/kg tous les 14 ou 21 jours), selon le protocole de chimiothérapie, une dose fixe de 240 ou 360 mg de nivolumab est plutôt retenue. L'INESSS est conscient qu'en pratique clinique, il est probable que la posologie en fonction du poids soit considérée. C'est pourquoi, en analyse de scénario, des résultats supposant cette hypothèse sont générés.
- Poids moyen et surface corporelle : Au lieu de ceux de l'étude CheckMate-649 retenus par le fabricant, l'INESSS retient, par convention, un poids moyen de 76 kg et une surface corporelle de 1,85 m^2.
- Valeurs d'utilité : La valeur du fabricant pour l'état de SSP est de 0,83, alors qu'elle est de 0,77 pour l'état de survie après la progression de la maladie. Pour l'INESSS, ces valeurs semblent élevées pour un cancer au si mauvais pronostic. À l'annonce et à l'amorce du traitement d'un cancer terminal, il n'est pas attendu que la valeur retenue avoisine celle de la population générale du même âge (Poder 2020, Guertin 2018a, Guertin 2018b). De plus, à la progression de la maladie, le pronostic s'assombrit drastiquement selon les experts consultés, et continue de s'assombrir jusqu'au décès. Une seconde approche également proposée par le fabricant (0,81 et 0,73, respectivement) produit des résultats sensiblement comparables (6^e analyse déterministe). Des valeurs alternatives ont aussi été relevées (Shiroiwa 2011, Saito 2017, Lam 2017, Spackman 2013), mais celles-ci comportent d'importantes limites de validité externe. Sur ces constats et en l'absence de meilleures données, les valeurs proposées par le fabricant sont retenues.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant à la chimiothérapie seule l'ajout du nivolumab à la chimiothérapie pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un adénocarcinome HER2 négatif de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac localement avancé non résécable ou métastatique

	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût ($)	RCUI ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (SCÉNARIO DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCÉNARIO DE BASE (SCÉNARIO PROBABILISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES DÉTERMINISTES[b,c]				
1. Survie globale	0,57	0,42	81 614	195 369
2. Durée des traitements	0,57	0,42	89 381	213 963
3. Prix des chimiothérapies et coûts d'administration	0,57	0,42	73 961	177 051
4. Dose fixe du nivolumab	0,57	0,42	97 296	232 910
5. Poids moyen et surface corporelle	0,57	0,42	84 578	202 466
6. Valeurs d'utilité alternatives	0,57	0,40	75 908	189 032
SCÉNARIO DE BASE (SCÉNARIO PROBABILISTE)[d,e]				
1+2+3+4	nd	0,30	92 887	311 466[f]



ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; HER2- : Négatif pour le récepteur du facteur de croissance épidermique 2 humain; JGO : Jonction gastro-œsophagienne; nd : Non disponible; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Ce résultat est tiré du modèle pharmacoéconomique soumis par le fabricant.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant, notamment quant à la posologie de certaines chimiothérapies, à la proportion d'usage des différents protocoles de chimiothérapies, au coût de diverses ressources médicales et à celui des traitements subséquents.

c Pour ces analyses, les données de survie du fabricant sont retenues.

d La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats.

e Analyse qui permet un calcul probabiliste du résultat. Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs tirées de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.

f Le RCUI selon une approche déterministe est de 244 687 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 311 466 $/QALY gagné pour l'ensemble de la population. La probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est nulle. Pour obtenir un RCUI de 50 000 et 100 000 $/QALY gagné pour cette population, un prix inférieur de 79 et 64 %, respectivement, doit être présumé.

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

Une analyse supplémentaire a été effectuée en présumant qu'en pratique clinique, la dose administrée du nivolumab serait ajustée en fonction du poids du patient (3 ou 4,5 mg/kg tous les 14 ou 21 jours, jusqu'à un maximum de 240 ou 360 mg par dose). En tenant compte d'un poids moyen de 76 kg et d'une surface corporelle de 1,85 m^2, le RCUI serait plutôt de 263 097 $/QALY gagné.

Population dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5

Pour cette population, sensiblement les mêmes hypothèses que celles précédemment présentées ont été retenues par le fabricant, à l'exception des données d'efficacité provenant plutôt d'un sous-groupe de l'étude CheckMate-649. Selon une approche déterministe, le RCUI du nivolumab en ajout à la chimiothérapie (FOLFOX ou XELOX) est estimé à [redacted] $/QALY gagné.

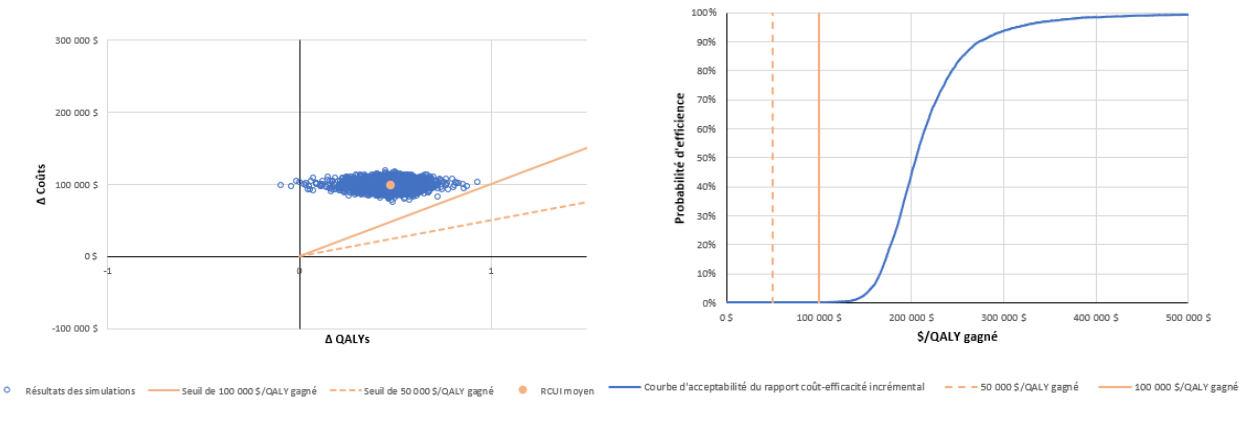
Les modifications précédemment apportées par l'INESSS dans les analyses portant sur l'ensemble de la population s'appliquent également à cette sous-population.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant à la chimiothérapie seule l'ajout du nivolumab à la chimiothérapie pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un adénocarcinome HER2 négatif de l'œsophage ou de la JGO ou de l'estomac localement avancé non résécable ou métastatique exprimant PD-L1 SCP ≥ 5

	ΔAVG	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (SCÉNARIO DÉTERMINISTE)	[redacted][a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCÉNARIO DE BASE (SCÉNARIO PROBABILISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES DÉTERMINISTES[b,c]				
1- Survie globale	0,81	0,60	93 098	153 472
2. Durée des traitements	0,81	0,61	90 530	149 239
3. Prix des chimiothérapies et coûts d'administration	0,81	0,61	79 978	131 844
4. Dose fixe et surface corporelle	0,81	0,61	115 551	190 486
5. Poids moyen	0,81	0,61	102 707	169 313
6. Valeurs d'utilité	0,81	0,46	93 098	204 672

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

SCÉNARIO DE BASE (SCÉNARIO PROBABILISTE)[d,e]				
1+2+3+4	nd	0,50	89 702	178 849[f]



ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; HER2- : Négatif pour le récepteur du facteur de croissance épidermique 2 humain; JGO : Jonction gastro-œsophagienne; nd : Non disponible; PD-L1 : Ligand du récepteur de mort cellulaire programmée; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; SCP : Score combiné positif.

a Ce résultat est tiré du modèle pharmacoéconomique soumis par le fabricant.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant, notamment quant à la posologie de certaines chimiothérapies, à la proportion d'usage des différents protocoles de chimiothérapies, au coût de diverses ressources médicales et à celui des traitements subséquents.

c Pour ces analyses, les données de survie du fabricant sont retenues.

d La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats.

e Analyse qui permet un calcul probabiliste du résultat. Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs tirées de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.

f Le RCUI selon une approche déterministe est de 168 317 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 178 849 $/QALY gagné pour la population dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 $/QALY gagné est nulle. Pour obtenir un RCUI de 50 000 et 100 000 $/QALY gagné, un prix inférieur de 65 et 40 %, respectivement, doit être présumé.

En considérant plutôt une posologie du nivolumab en fonction du poids du patient (3 ou 4,5 mg/kg tous les 14 ou 21 jours, jusqu'à un maximum de 240 ou 360 mg par dose), le RCUI est plutôt de 155 724 $/QALY gagné.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Test compagnon

Dans le cadre des présents travaux d'évaluation, l'INESSS a procédé de manière simultanée à l'évaluation du test compagnon associé au médicament. Les recommandations relatives au test compagnon du nivolumab et issues de cette évaluation sont présentées dans un avis complémentaire (INESSS 2022).

Présentement, l'analyse de PD-L1 par immunohistochimie n'est pas réalisée au Québec pour les patients atteints de cancer de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac. Toutefois, il figure actuellement dans le

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

Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire, une analyse du marqueur PD-L1 réalisée par immunohistochimie. Ce test PD-L1 est validé pour des biopsies de cancer du poumon non à petites cellules et de carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Advenant l'ajout de l'indication demandée au nivolumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*, il serait souhaitable qu'une analyse validée permettant de tester PD-L1 dans les cancers de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac soit incluse dans le Répertoire.

Les résultats des tests de PD-L1 devraient être disponibles dans un délai court afin de permettre une prise en charge optimale des patients. Advenant la non-disponibilité du résultat PD-L1 au moment de commencer le traitement, il est présumé que l'immunothérapie serait amorcée, tandis que, si le résultat est disponible, la discussion entre le médecin traitant et le patient pourrait amener ce dernier à faire un choix éclairé, en soupesant les avantages et les risques.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant pour évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue sur la *Liste des médicaments – Établissements* au nivolumab pour le traitement d'un adénocarcinome HER2 négatif de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac au stade localement avancé non résécable ou métastatique. 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	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Cancer de l'œsophage et de la jonction gastro-oesophagienne		
Incidence annuelle du cancer de l'œsophage	[redacted] %	5,6 par 100 000 personnes-années
Proportion de patients ayant un adénocarcinome œsophagien	[redacted] %	58 % (50 à 75 %)
Proportion de patients ayant une maladie de novo avancée ou métastatique	[redacted] %	39,9 %
Cancer gastrique et de la jonction gastro-oesophagienne		
Incidence annuelle du cancer gastrique	[redacted] %	8,7 par 100 000 personnes-années
Proportion de patients ayant une maladie de novo avancée ou métastatique	[redacted] %	43,5 %
Cancer de l'œsophage, cancer gastrique et cancer de la jonction gastro-œsophagienne		
Proportion de patients présentant annuellement une récurrence avancée ou métastatique d'un cancer diagnostiqué à un stade précoce	[redacted] %	35 % (30 à 40 %)
Proportion de patients admissibles à amorcer un traitement de première intention	[redacted] %	75 % (65 à 85 %)
Proportion de patients traités ayant une tumeur HER2 négatif	[redacted] %	77 % (60 à 90 %)
Proportion de patients ayant un PD-L1 SCP ≥ 5	[redacted] %	60 % (50 à 70 %)

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

Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement, sans égard au PD-L1 SCP (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	389, 390 et 391
Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement ayant une tumeur présentant un PD-L1 SCP ≥ 5 (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	236, 236 et 237
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Chimiothérapie d'association avec le nivolumab : mFOLFOX6 XELOX	 [redacted] % [redacted] %	s. o.
Parts de marché des traitements actuels mFOLFOX6 XELOX Autres chimiothérapies[a]	 [redacted] % [redacted] % [redacted] %	 80 % 10 % 10 %
Parts de marché de l'association nivolumab/chimiothérapie (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	85, 87 et 90 % (80, 82 et 85 % / 87, 90 et 90 %)
Principale provenance de ces parts de marché	Proportionnellement aux parts de marché détenues par chacun des comparateurs	mFOLFOX6 ou XELOX (proportionnellement)
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Intégration des patients dans l'analyse	Au premier jour de l'année	Progressivement
Intensité relative de la dose	Tous les traitements : [redacted] %	Nivolumab : [redacted] % mFOLFOX6 ou XELOX : [redacted] %
Durée moyenne de traitement Nivolumab en ajout au mFOLFOX6 ou XELOX mFOLFOX6 XELOX Autres chimiothérapies[a]	 [redacted] mois [redacted] mois [redacted] mois [redacted] mois	 13 mois 12 cycles (Max) 8 cycles (Max) s. o.
Posologie du nivolumab	[redacted]	Dose fixe
Test compagnon (valeur pondérée)	s. o.	105 $
Coût moyen par personne traitée Nivolumab en ajout au mFOLFOX6 ou XELOX mFOLFOX6 et XELOX Autres chimiothérapies[a]	 84 586 et 83 260 $ 16 049 $ et 15 883 $ 1 946 à 7 222 $	 102 409 $ (89 808 $) 3 066 $ s. o.

HER2 : Récepteur du facteur de croissance épidermique 2 humain; Max : Maximum; mFOLFOX6 : Schéma de chimiothérapies associant la leucovorine, le fluorouracile et l'oxaliplatine; nd : Non disponible; PD-L1 : Ligand du récepteur de mort cellulaire programmée; SCP : Score combiné positif; s. o. : Sans objet; XELOX : Schéma de chimiothérapies associant la capécitabine et l'oxaliplatine.

a Ces autres chimiothérapies sont : FOLFIRI (leucovorine/fluorouracile/irinotécan), FEP (fluorouracile/épirubicine/sel de platine), l'association fluorouracile/cisplatine et l'association capécitabine/cisplatine.

Selon le fabricant, le traitement des [redacted] patients distincts prévus engendrerait un impact budgétaire net sur 3 ans de [redacted] $ sur le budget des établissements de santé. L'incidence du remboursement pour la population dont la tumeur exprime PD-L1 SCP ≥ 5 serait plutôt de [redacted] $, et ce, pour le traitement de [redacted] patients.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, l'analyse du fabricant permet de représenter adéquatement l'impact budgétaire attendu à la lumière des hypothèses formulées quant au nombre de patients admissibles, au traitement et au choix des comparateurs. Néanmoins, il ne peut adhérer à leur ensemble et a apporté des modifications concernant la population totale et celle dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patients ayant un adénocarcinome : Celle du fabricant provient des données de Otterstatter (2012). De plus récentes données sont disponibles et l'INESSS retient dans ses analyses celles publiées par le *Cancer Care Ontario* (2019). Cette modification a pour effet de diminuer l'impact budgétaire.
- Parts de marché des traitements actuels : Celles estimées par le fabricant ont été rehaussées par l'INESSS afin de correspondre à celles attendues en pratique au Québec. En effet, selon les experts consultés, le mFOLFOX6 est le principal traitement utilisé, correspondant à environ 8 patients sur 10, car ce schéma est mieux toléré que les autres protocoles de chimiothérapie. Cette modification a pour effet de diminuer l'impact budgétaire.
- Parts de marché du nivolumab et leur principale provenance : Celles retenues par le fabricant sont jugées sous-estimées par l'INESSS. En effet, selon les experts consultés, il est attendu que la majorité des patients admissibles bénéficieraient de ce traitement, car ce dernier deviendrait le standard de traitement. En effet, l'ajout du nivolumab à la chimiothérapie est non seulement relativement bien toléré, mais aussi procure des bénéfices en termes de SG, particulièrement dans la population dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5. Ainsi, les parts de marché ont été rehaussées à 85 % dès la première année. Ces parts proviendraient des différentes chimiothérapies actuellement disponibles, et ce, de façon proportionnelle au marché qu'elles détiennent. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.
- Intégration des patients dans l'analyse : L'INESSS estime que tous les patients ne commenceront pas le traitement au jour 1 de l'année 1; un ajustement a donc été effectué. L'INESSS considère que les patients amorcent le traitement, en moyenne, à la mi-année. Cette modification diminue l'incidence budgétaire.

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

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Opdivo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements,* en association avec une chimiothérapie à base d'une fluoropyrimidine et d'un sel de platine, pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome HER2 négatif de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac au stade localement avancé non résécable ou métastatique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	10 636 865 $	31 030 446 $	32 070 264 $	73 737 575 $
Nombre de personnes	300	401	434	926[b]
Impact net				
Établissements	9 716 772 $	30 084 283 $	31 097 916 $	70 898 971 $
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur[c]			40 245 504 $
	Scénario supérieur[d]			111 171 948 $

HER2- : Négatif pour le récepteur du facteur de croissance épidermique 2 humain; JGO : Jonction gastro-œsophagienne.

a Cet impact brut tient compte des coûts du nivolumab ainsi que de la chimiothérapie. Celui du nivolumab uniquement au cours des 3 prochaines années est le suivant : 10 221 792, 29 819 570 $ et 30 818 812 $, pour un total de 70 860 174 $.

b Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion inférieure de patients ayant un adénocarcinome (50 %), de patients présentant annuellement une récurrence avancée/métastatique d'un cancer diagnostiqué à un stade précoce (30 %), de patients admissibles à amorcer un traitement de première intention (65 %), de patients ayant une tumeur HER2 négatif (60 %), ainsi que de parts de marché moindre sur 3 ans (80, 82 et 85 %). Ces estimations présument que 85, 87 et 91 patients seraient traités sur 3 ans.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion supérieure de patients ayant un adénocarcinome (75 %), de patients présentant annuellement une récurrence avancée/métastatique d'un cancer diagnostiqué à un stade précoce (40 %), de patients admissibles à amorcer un traitement de première intention (85 %), de patients ayant une tumeur HER2 négatif (90 %), ainsi que de parts de marché moindre sur 3 ans (87, 90 et 90 %). Ces estimations présument que 328, 342 et 342 patients seraient traités sur 3 ans.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 70,9 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout de cette indication reconnue au nivolumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle, 926 patients seraient traités. Ces coûts sont sensibles à un ensemble d'hypothèses permettant de circonscrire la population admissible au traitement. La modulation à la hausse de ses hypothèses, reposant sur d'autres sources d'information, pourrait faire augmenter significativement l'incidence budgétaire.

En présumant qu'en pratique clinique, la dose administrée du nivolumab pourrait être ajustée en fonction du poids du patient et que cette hypothèse serait retenue pour 100 % des patients, les coûts additionnels seraient plutôt de 61,8 M$.

Il a été établi, à partir de l'analyse pharmacoéconomique, qu'un prix inférieur de 79 et 64 % permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 et 100 000 $/QALY gagné, respectivement. Lorsque ces pourcentages sont appliqués aux estimations budgétaires concernant cette population, des coûts additionnels respectifs de l'ordre de 12,6 et 23,7,5 M$ seraient plutôt attendus.

En raison des délais, il est possible que 1 à 2 cycles du nivolumab soient administrés avant d'obtenir le statut HER2 de la tumeur. Cela toucherait au plus 23 % de l'ensemble des patients. En raison de la nature incertaine de ce contexte organisationnel, les analyses précédentes n'en tiennent pas compte; autrement, cela aurait pour effet d'augmenter l'incidence budgétaire.

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

Population dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Opdivo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements,* en association avec une chimiothérapie à base d'une fluoropyrimidine et d'un sel de platine, pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome HER2 négatif de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac au stade localement avancé non résécable ou métastatique, exprimant PD-L1 SCP ≥ 5 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements[a]	6 426 469 $	18 747 648 $	19 375 875 $	44 549 992 $
Nombre de personnes	181	242	262	559[b]
IMPACT NET				
Établissements	5 870 639 $	18 176 069 $	18 788 478 $	42 835 186 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[c]		20 122 752 $
		Scénario supérieur[d]		77 820 363 $

HER2- : Négatif pour le récepteur du facteur de croissance épidermique 2 humain; JGO : Jonction gastro-œsophagienne; PD-L1 : Ligand du récepteur de mort cellulaire programmée; SCP : Score combiné positif.

a Cet impact brut tient compte des coûts du nivolumab ainsi que de la chimiothérapie. Celui du nivolumab uniquement au cours des 3 prochaines années est le suivant : 6 174 453 $, 18 012 454 $ et 18 616 044 $, pour un total de 42 802 951 $.

b Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion inférieure de patients ayant un adénocarcinome (50 %), de patients présentant annuellement une récurrence avancée/métastatique d'un cancer diagnostiqué à un stade précoce (30 %), de patients admissibles à amorcer un traitement de première intention (65 %), de patients ayant une tumeur HER2 négatif (60 %), de patients ayant un PD-L1 SCP ≥ 5 (50 %), ainsi que de parts de marché moindre sur 3 ans (80, 82 et 85 %). Ces estimations présument que 85, 87 et 91 patients seraient traités sur 3 ans.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion supérieure de patients ayant un adénocarcinome (75 %), de patients présentant annuellement une récurrence avancée/métastatique d'un cancer diagnostiqué à un stade précoce (40 %), de patients admissibles à amorcer un traitement de première intention (85 %), de patients ayant une tumeur HER2 négatif (90 %), de patients ayant un PD-L1SCP≥ 5 (70 %), ainsi que de parts de marché moindre sur 3 ans (87, 90 et 90 %). Ces estimations présument que 328, 342 et 342 patients seraient traités sur 3 ans.

Pour la sous-population dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5 et selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 42,8 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les 3 premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle, 559 patients seraient traités.

En présumant qu'en pratique clinique, la dose administrée du nivolumab serait ajustée en fonction du poids du patient et que cette hypothèse serait retenue pour 100 % des patients, les coûts additionnels seraient plutôt de 37,4 M$.

Il a été établi à partir de l'analyse pharmacoéconomique, qu'un prix inférieur de 65 et 40 % permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 et 100 000 $/QALY gagné, respectivement. Lorsque ces pourcentages sont appliqués aux estimations budgétaires concernant cette population, des coûts additionnels respectifs de l'ordre de 13,9 et 25,0 M$ seraient plutôt attendus.

Enfin, des coûts additionnels de 36 450 $, relatifs aux analyses biomédicales permettant d'évaluer le niveau d'expression de PD-L1 de la tumeur afin d'en calculer un SCP, sont attendus sur le budget des établissements de santé, au cours de ces années. Ces estimations se basent sur l'analyse actuellement inscrite dans le Répertoire.

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

Incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue à Opdivo[MC], traduite en autres ressources médicales

L'ajout d'une indication reconnue au nivolumab représente un coût important pour le système de santé québécois estimé à 70,9 M$ pour le traitement de 926 personnes. Par contre, si la population est restreinte aux 559 patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5, ce coût serait plutôt d'environ 42,8 M$. Le remboursement d'un médicament pour lequel un facteur modificateur d'effet se dégage des données cliniques disponibles soulève des questions d'utilisation et d'optimisation des ressources médicales et monétaires. Cibler une sous-population plus à même de bénéficier du traitement parce que la démonstration du bénéfice est sans équivoque, et ce, afin de réduire les conséquences attendues sur le budget des établissements, soit environ 28 M$ sur 3 ans, mérite une attention.

Coûts en soins de santé pour l'ensemble de la population, équivalant à 70 898 971 $ sur 3 ans

Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	85 $/heure	834 106 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	84 400 $/place	840 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	945 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	256 $/jour	276 949 jours

Coûts en soins de santé pour la population dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5, équivalant à 42 835 186 $ sur 3 ans

Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	85 $/heure	503 943 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	84 400 $/place	508 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	571 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	256 $/jour	167 325 jours

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin de santé non comblé pour améliorer le pronostic des patients atteints d'un cancer de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac, localement avancé ou métastatique, HER2 négatif. Ce nouveau traitement devrait prolonger la survie et avoir un profil d'innocuité permettant de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie par rapport aux traitements actuellement disponibles.
- L'ensemble des résultats d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie repose sur une étude de qualité méthodologique acceptable, l'étude CheckMate-649. Toutefois, les nombreux amendements significatifs du protocole engendrent de l'incertitude sur la validité de l'étude.

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

- Les résultats montrent que l'ajout du nivolumab à la chimiothérapie améliore statistiquement et cliniquement la SG chez les patients dont la tumeur exprime un PDL1 SCP ≥5, un PDL1 SCP ≥1 et dans la population totale. Le gain est de 2,2 mois dans la population totale et de 3,3 mois chez les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5.
- L'ajout du nivolumab à la chimiothérapie n'augmente pas la toxicité du traitement de façon significative et ne semble pas détériorer la qualité de vie des patients.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le prix soumis d'une fiole de 40 ou 100 mg de nivolumab est de 782,22 ou 1 955,56 $, respectivement. Son coût d'acquisition par cycle de 14 ou 21 jours de traitement est de 4 693 ou 7 040 $, respectivement. À ce coût, s'ajoute celui des chimiothérapies actuellement administrées (environ 100 à 300 $). Il est d'au plus 250 000 $ sur une période de 24 mois; durée maximale de traitement.
- Deux analyses coût-utilité ont été retenues pour évaluer l'efficience de l'ajout du nivolumab à la chimiothérapie. Il en ressort que :
  - dans la population totale, le RCUI moyen le plus vraisemblable est d'environ 311 000 $/QALY gagné;
  - dans la population dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5, le RCUI moyen le plus vraisemblable est d'environ 179 000 $/QALY gagné.

Conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux

- L'INESSS a procédé de manière simultanée à l'évaluation du test compagnon associé au médicament. Les recommandations relatives au test compagnon du nivolumab et issues de cette évaluation sont présentées dans un avis complémentaire (INESSS 2022).
- Présentement, l'analyse de PD-L1 par immunohistochimie pour l'adénocarcinome de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac n'est pas introduite dans le Répertoire. Or, 2 codes permettant l'analyse de PD-L1 par immunohistochimie figurent au Répertoire, soit un code prévu pour le cancer du poumon non à petites cellules et un second pour le carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Advenant l'ajout d'une indication à Opdivo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements,* il serait souhaitable qu'une analyse validée permettant de tester PD-L1 dans le cancer de l'œsophage et de la JGO soit introduite dans le Répertoire.
- Les résultats des tests de PD-L1 devraient être disponibles dans un délai court afin de permettre une prise en charge optimale des patients. Advenant la non-disponibilité du résultat PD-L1 au moment de commencer le traitement, il est présumé que l'immunothérapie serait amorcée, tandis que si le résultat est disponible, la discussion entre le médecin traitant et le patient pourrait amener ce dernier à faire un choix éclairé, en soupesant les avantages et les risques.

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

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Opdivo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) et de l'estomac, localement avancé ou métastatique.

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

Motifs de la position unanime

- Lorsque le nivolumab est ajouté à une chimiothérapie à base d'un sel de platine et d'une fluoropyrimidine, l'ampleur des bénéfices sur la survie globale est statistiquement significative dans les 3 populations spécifiées dans l'analyse hiérarchisée, comparativement à la chimiothérapie seule.
- L'innocuité du nivolumab est acceptable en ajout à la chimiothérapie et s'apparente à celle observée dans d'autres types de cancer. De plus, il ne semble pas détériorer significativement la qualité de vie des patients lorsqu'on l'ajoute à la chimiothérapie.
- Les membres sont d'avis que le nivolumab répond à un besoin de santé en offrant une nouvelle option de traitement efficace et bien tolérée, et ce, principalement chez les patients dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5.
- Ils considèrent qu'il est important que le résultat du SCP soit disponible dans un délai acceptable afin de ne pas compromettre la prise en charge des patients.
- Selon les membres, l'ajout du nivolumab à la chimiothérapie ne constitue pas une option efficiente. Ses coûts additionnels importants d'environ 90 000 $ ne peuvent se justifier par les bienfaits cliniques qu'il apporte, soit de 0,30 QALY (population totale) ou 0,50 QALY (population dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5). Pour la population totale, une importante baisse de prix serait attendue. Advenant l'impossibilité d'obtenir une telle baisse de prix, la population dont la tumeur exprime un PD-L1 SCP ≥ 5, pour laquelle l'efficience s'est améliorée en raison des bénéfices plus importants qu'elle tire de l'ajout du nivolumab, devrait être ciblée.
- Son remboursement pour le traitement du cancer de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac engendrerait des coûts importants sur le budget des établissements de santé.

En raison des incertitudes entourant la population pour laquelle le bénéfice est jugé cliniquement significatif, les membres sont d'avis de proposer deux indications reconnues au ministre. La première cible l'ensemble des patients atteints d'un cancer de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac, peu importe le niveau d'expression du PD-L1. Cependant, elle s'accompagne d'un impact budgétaire considérable. La deuxième cible plutôt la population qui bénéficie le plus de l'ajout du nivolumab afin, notamment, de limiter les coûts pour le système de santé, sans priver tous les patients de ce traitement. À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du nivolumab pour le traitement du cancer de l'œsophage, de la JGO ou de l'estomac constituerait une décision responsable, juste et équitable, particulièrement pour le traitement des patients dont la tumeur exprime PD-L1 SCP ≥ 5, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue, si le test compagnon était disponible et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À titre informatif, le pembrolizumab a fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS pour le traitement du cancer œsophagien ou de la jonction gastro-œsophagienne localement avancé ou métastatique. Advenant l'inscription concomitante de ces deux médicaments, l'impact budgétaire combiné pour les établissements de santé serait d'environ [redacted] $.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bansback N, Tsuchiya A, Brazier J, et coll.** Canadian valuation of EQ-5D health states: preliminary value set and considerations for future valuation studies. PloS one 2012;7(2):e31115.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Estimations prévues du cancer au Canada en 2020. JAMC 2020;192(9):E199-205.
- **Cancer Care Ontario**. Cancer fact: Incidence of esophageal adenocarcinoma continues to rise. 2019. Disponible : https://www.cancercareontario.ca/en/cancer-facts .
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2018. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer. 2018. Disponible : http://cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2018-FR.pdf
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer**, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2021. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer 2021. Disponible : http://cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2021-FR
- **Elimova E, Wyrwicz L, Blum SI, et coll.** Health-related quality of life in patients with advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer or esophageal adenocarcinoma: results of nivolumab plus chemotherapy versus chemo from CheckMate-649. J Clin Oncol 2021.39(28): S167.
- **European Medicines Agency (EMA).** 16 septembre 2021. Assessment report, Opdivo, International non-proprietary name: nivolumab. [En ligne] Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0096-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- **Guertin J, Feeny D, Tarride JE.** Age- and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013–2014 Canadian Community Health Survey. CMAJ 2018a;190(6): E155–E161.
- **Guertin J, Humphries B, Feeny D et coll**. Health utilities index mark 3 scores for major chronic conditions: population norms for Canada based on the 2013 and 2014 Canadian community health survey. Health Reports 2018b;29(11):12-19. Disponible : https://www150.statcan.gc.ca/n1/en/pub/82-003-x/2018011/article/00001-eng.pdf?st=usP5qBsB
- **Jain S, Dhingra S.** Pathology of esophageal cancer and Barrett's esophagus. Ann Cardiothorac Surg 2017;6(2):99-109.
- **Janjigian YY Shitara K, Moehler M, et coll.** First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021.398(10294): 27–40.
- **Lam SW, Wai M, Lau JE**, et coll. Cost-effectiveness analysis of second-line chemotherapy agents for advanced gastric cancer. Pharmacotherapy 2017;37(1):94-103.
- **McGee SF, AlGhareeb W, Ahmad CH, et coll**. Eastern canadian colorectal cancer consensus conference 2017. Curr Oncol 2018; 25(4): 262-74.
- **Moehler M, Shitara K, Garrido M, et coll.** First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemo in advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: Expanded efficacy and safety data from CheckMate 649. J Clin Oncol 2021.39(15):S4002.
- **Otterstatter MC, Brierley JD, De P, et coll.** Esophageal cancer in Canada: trends according to morphology and anatomical location. Can J Gastroenterol 2012;26(10):723-27.

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

- **Poder TG, Carrier N, Kouakou RC**. Quebec health-related quality-of-life population norms using the EQ-5D-5L: Decomposition by sociodemographic data and health problems. Value health 2020;23(2):251-9.
- **Saito S, Muneoka Y, Ishikawa T, et coll**. Cost-effectiveness of paclitaxel + ramucirumab combination therapy for advanced gastric cancer progressing after first-line chemotherapy in Japan. Clinical Therapeutics 2017;39(12):2380-8.
- **Shinder GA, Paradis PE, Posman M, et coll.** Patient and work flow and costs associated with staff time and facility usage at a comprehensive cancer centre in Quebec, Canada – a time and motion study. BMC Health Serv Res 2012; 12:370.
- **Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K.** Cost-effectiveness analysis of trastuzumab to treat HER2-positive advanced gastric cancer based on the randomised ToGA trial. Br J Cancer 2011;105(9):1273–8.
- **Shitara K, Janjigian YY, Moehler MH et coll**. Nivolumab plus chemotherapy versus chemo as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: Expanded efficacy, safety, and subgroup analyses from CheckMate 649. J Clin Oncol 2022.10(4):S240.
- **Smyth EC, Verheij M, Allum W, et coll.** Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(S5):v38-49.
- **Société Canadienne du cancer.** Statistiques de survie pour le cancer de l'œsophage. 2021. [En ligne. Page consultée le 13 janvier 2021] Disponible : https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/esophageal/prognosis-and-survival/survival-statistics
- **Spackman E, Rice S, Norman G, et coll.** Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. PharmacoEconomics 2013;31(3):185-94.
- **Sun JM, Shen L, Shah MA, et coll.** Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2021;398(10302):759-71.
- **Wyrwicz L, Elimova E, Blum SI, et coll.** Health-related quality of life in patients with advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer or esophageal adenocarcinoma: results of nivolumab plus chemotherapy vs chemotherapy from CheckMate 649. J Clin Oncol 2021.39(15):S4066.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

OPDIVO[MC]

Cancer de stade précoce de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Opdivo
Dénomination commune : Nivolumab
Fabricant : B.M.S.
Forme : Solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 10 mg/ml (4 ml et 10 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Opdivo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-oesophagienne (JGO), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- en monothérapie, pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne, chez les personnes :
  - dont le cancer a été complètement réséqué et qui présentent une maladie résiduelle pathologique après un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant;
    et
  - dont la résection a été réalisée dans les 16 semaines précédentes;
    et
  - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  La durée maximale totale du traitement est de 12 mois.

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

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles que la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le nivolumab est un anticorps monoclonal recombinant humain qui s'administre par voie intraveineuse (IV). Il est conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (*Programmed death 1,* PD-1) et ses ligands (*Programmed death-ligand 1 et 2,* PD L1 et 2) produits par les cellules tumorales. La liaison des ligands au récepteur PD-1 situé à la surface des lymphocytes T limite l'activité et la surveillance immunologique de ces derniers dans les tissus périphériques ainsi que la production de cytokines. En inhibant cette liaison, le nivolumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive la réponse immunitaire antitumorale.

Le nivolumab est indiqué « pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique entièrement réséqué chez les patients présentant une maladie résiduelle pathologique après une chimioradiothérapie (CRT) néoadjuvante antérieure ».

Le nivolumab est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour plusieurs types de cancers aux stades précoce et avancé.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1re évaluation d'Opdivo^MC par l'INESSS pour cette indication. Il s'agit d'un produit évalué par Santé Canada dans le cadre du projet Orbis.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer gastro-œsophagien est une maladie hétérogène qui comprend le cancer de l'œsophage, le cancer de la JGO et le cancer gastrique. En 2021, il est estimé qu'environ 540 nouveaux cas de cancer de l'œsophage et 1 060 cas de cancers gastriques ont été diagnostiqués et que 470 et 530 personnes, respectivement, sont décédées des suites de cette maladie au Québec (Comité consultatif des statistiques

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

canadiennes sur le cancer 2021a). La Société canadienne du cancer ne présente pas de données spécifiques au cancer de la JGO; les cas et les décès sont inclus parmi ceux des cancers de l'œsophage et gastrique. Les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ont une survie nette à 5 ans, tous stades confondus, estimée à 15 %. Plus spécifiquement, celle-ci est de 43 % pour les stades I et II, de 23 % pour le stade III et de 5 % pour le stade IV (Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer 2021b). Bien que cet organisme ne présente pas de données spécifiques pour le cancer de la JGO, les experts estiment que l'espérance de vie est indépendante de la localisation de la tumeur.

Le cancer de l'œsophage se divise en 2 sous-types histologiques distincts, soit l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde, présentant des incidences et des étiologies différentes. Alors que les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage sont plus fréquemment rencontrés en Asie, l'incidence de l'adénocarcinome œsophagien a augmenté rapidement au cours des dernières décennies et est devenue le type de cancer de l'œsophage le plus courant au Canada, représentant environ 65 % des cas en 2010 (Cattelan 2020). Les adénocarcinomes constituent également la majorité des cas de cancers de la JGO (90 %) (Cellini 2014). Les principaux facteurs de risque de l'adénocarcinome œsophagien sont le reflux gastro-œsophagien et l'obésité, tandis que la fumée de tabac et la consommation d'alcool semblent être liées au carcinome épidermoïde œsophagien (Cattelan 2020, Jain 2017). Le carcinome épidermoïde de l'œsophage cervical est une entité distincte dont le traitement est différent; il ne sera pas discuté ci-après. L'adénocarcinome se présente généralement dans l'œsophage distal et la JGO, alors que le carcinome épidermoïde est le plus fréquent aux parties supérieure et moyenne de l'œsophage (Jain 2017). La classification de Siewert permet de catégoriser les adénocarcinomes de la JGO en fonction de leur localisation. Les cancers Siewert I et II sont habituellement traités comme des cancers de l'œsophage, tandis que ceux de type Siewert III, distaux, le sont comme des cancers gastriques (Jain 2017).

Les cancers de l'œsophage et de la JGO de stades II ou III sont traités de façon similaire. Ils sont pris en charge dans une intention généralement curative. La chirurgie est une composante importante du traitement, associée à une thérapie systémique avec ou sans radiothérapie. Les 2 approches multimodales les plus couramment utilisées pour les patients admissibles à la chirurgie sont la chimioradiothérapie néoadjuvante et la chimiothérapie péri-opératoire (sans radiothérapie) (NCCN 2021). À ce jour, il n'y a pas d'effet différentiel démontré sur la survie globale entre ces 2 approches (Reynolds 2021). Celle retenue dépend donc davantage de l'histologie, de la localisation, de la taille de la tumeur et de l'atteinte ou non des ganglions. D'autres facteurs comme l'âge du patient, son état de santé général et les comorbidités qu'il présente sont également considérés. La répartition entre ces 2 approches au sein des différents centres hospitaliers du Québec est variable.

Concernant la chimioradiothérapie néoadjuvante, le traitement le plus utilisé consiste en une association de carboplatine, de paclitaxel et de radiothérapie et son utilisation repose sur les résultats de l'étude CROSS (van Heijl 2008, Shapiro 2015). Celle-ci a été réalisée sur des sujets atteints d'un cancer de l'œsophage (carcinome épidermoïde ou adénocarcinome) ou d'un adénocarcinome de la JGO localement avancé et résécable. Dans cette étude, le groupe ayant reçu la chimioradiothérapie a obtenu 92 % de résections complètes. Malgré ce résultat qui semble optimiste, l'étude rapporte un taux de réponse pathologique complète de seulement 49 % pour les cancers de types épidermoïdes et de 23 % pour les adénocarcinomes. Une réponse sous-optimale au traitement néoadjuvant est prédictive de survies sans récidive et globale plus courtes (Murphy 2017, Meguid 2009). De fait, les résultats issus d'un registre néerlandais de patients ayant reçu un traitement CROSS montrent que la survie globale estimée à 5 ans

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

chez les patients présentant ou non une maladie résiduelle pathologique est de 38 et de 62 %, respectivement (p < 0,001) (Al-Kaabi 2021). Dans le cas où la résection complète est obtenue et en dépit d'une maladie résiduelle pathologique, aucun traitement adjuvant n'est habituellement administré à la suite de la chirurgie. La surveillance active suit ces modalités de traitement afin de détecter la récidive.

Besoin de santé

Malgré les traitements actuels du cancer de l'œsophage ou de la JGO, le risque de récidive dans les 2 premières années demeure très élevé, en particulier en présence de maladie résiduelle pathologique, qui est un marqueur prédictif d'évolution défavorable. Aucun traitement adjuvant n'est administré actuellement. À la récidive, la qualité de vie des patients se détériore rapidement et le pronostic de survie est sombre.

Un besoin de santé est présent pour améliorer le pronostic des patients. Ce traitement devrait réduire le risque de récidive et augmenter la proportion de patients obtenant une guérison, c'est-à-dire qu'il devrait améliorer la survie globale. Il doit également avoir un profil d'innocuité acceptable et maintenir la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude CheckMate-577 (Kelly 2021a), complétée par des données de qualité de vie (Kelly 2021b, Van Cutsem 2021) et une mise à jour des résultats (EMA 2021), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

<u>Étude CheckMate-577</u>

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du nivolumab à celles d'un placebo. Elle a été réalisée sur 794 adultes ayant eu un diagnostic de cancer de l'œsophage ou de la JGO (Siewert I, II ou III). Pour être admis, les patients devaient avoir un cancer de stade II ou III selon la *7e édition de l'American Joint Committee on Cancer* (AJCC) et d'histologie à prédominance adénocarcinome ou épidermoïde, avoir reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante et présenter un état de performance selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1. La tumeur devait avoir été réséquée complètement, mais il devait y avoir de la maladie résiduelle pathologique dans la tumeur ou les ganglions réséqués. Les patients étaient inclus sans égard à l'expression de PD-L1 dans la tumeur. Les patients présentant un carcinome de l'œsophage cervical étaient exclus, tout comme ceux ayant déjà été exposés à l'immunothérapie. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le pourcentage de cellules tumorales avec PD-L1 (*Tumor proportion score* [TPS], ≥ 1 % ou < 1 % ou indéterminé/ne pouvant être évalué), le statut pathologique au ganglion (≥ ypN1 ou ypN0) et l'histologie (épidermoïde ou adénocarcinome). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir le nivolumab à la dose de 240 mg IV toutes les 2 semaines pendant les 16 premières semaines, suivi de 480 mg toutes les 4 semaines ou un placebo. La durée totale du traitement était d'un an. Le traitement à l'étude devait être instauré dans les 4 à 16 semaines suivant la résection complète.

Le traitement était administré jusqu'à la récidive de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou l'atteinte de la durée maximale de traitement prévue. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, son administration pouvait être interrompue. Il n'y avait pas de restriction dans le choix du traitement lors de la récidive.

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

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans maladie évaluée par les investigateurs. Dans le cas où la survie sans maladie était statistiquement significative, la survie globale, paramètre secondaire, était analysée à la suite. Deux analyses intermédiaires et une analyse finale sont prévues au protocole. Les principaux résultats des 1re et 2e analyses intermédiaires, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 24,4 et 32,2 mois, respectivement, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'analyse intermédiaire (Kelly 2021a, EMA 2021)

Paramètres d'efficacité	Nivolumab (n = 532)	Placebo (n = 262)	RRI (IC) Valeur p
ANALYSE INTERMÉDIAIRE EFFECTUÉE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 24,4 MOIS			
Survie médiane sans maladie	22,4 mois	11,0 mois	0,69 (IC96,4 % 0,56 à 0,86) p = 0,0003[a]
Survie médiane sans métastase à distance estimée	28,3 mois	17,6 mois	0,74 (IC95 % 0,60 à 0,92)[b]
2e survie médiane sans progression estimée	non atteinte	32,1 mois	0,77 (IC95 % 0,60 à 0,99)[b]
ANALYSE INTERMÉDIAIRE EFFECTUÉE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 32,2 MOIS			
Survie médiane sans maladie	22,4 mois	10,4 mois	0,67 (IC95% 0,55 à 0,81)[b]
Survie médiane sans métastase à distance	29,4 mois	16,6 mois	0,71 (IC95 % 0,58 à 0,87)[b]
2e survie médiane sans progression estimée	non atteinte	30,7 mois	0,77 (IC95 % 0,61 à 0,96)[b]

IC : intervalle de confiance; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Paramètre d'évaluation principal; statistiquement significatif selon un seuil de signification bilatéral de 0,0036.

b L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement de la multiplicité des analyses.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte du traitement adjuvant de ces types de cancers. Toutefois, la survie globale aurait été un paramètre plus pertinent à ce stade de la maladie. Conséquemment, et de l'avis des experts, la survie globale demeure un paramètre souhaitable pour l'évaluation de l'efficacité de ce traitement adjuvant.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants. Il n'y a pas eu d'ajustement du risque alpha pour les analyses des paramètres secondaires autres que celui de la survie globale.
- Aucun comité indépendant n'a confirmé l'interprétation des imageries par les investigateurs, mais cela demeure acceptable dans le contexte étudié. En effet, la présence ou l'absence de récidive est peu sujette à la subjectivité et l'étude a été menée à double insu.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont d'un âge médian de 62 ans, 84,5 % sont des hommes, 59,8 % ont un cancer de l'œsophage, 70,9 % ont un cancer d'histologie adénocarcinome, 64,7 % des patients ont une maladie de stade III, 58,4 % ont

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

un statut de performance de 0 selon l'ECOG et 57,6 % avaient une maladie résiduelle pathologique aux ganglions. On note une différence entre les 2 groupes pour les sujets qui ont un TPS < 1 %, soit 70 % dans le groupe nivolumab et 75 % dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant un cancer de stade III est plus élevée dans le groupe nivolumab (66 % et 62 %). Les analyses de sous-groupes pour ces 2 caractéristiques ne semblent pas montrer de différence d'effet marquée. Par ailleurs, les experts mentionnent que l'expression du PD-L1 n'est pas évaluée à ce stade de la maladie au Québec et ce marqueur n'est pas nécessaire pour déterminer la population admissible au traitement.

- Concernant la population à traiter au Québec, une proportion importante de patients atteints d'adénocarcinomes reçoit actuellement une chimiothérapie péri-opératoire plutôt qu'une chimioradiothérapie. Ainsi, la population admissible au nivolumab demeure limitée. En pratique, plus de patients pourraient avoir un ECOG 1 après la chirurgie que dans cette étude. Malgré ces disparités, la population étudiée est somme toute représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.
- En ce qui a trait au choix du placebo comme comparateur, il est jugé approprié. Aucun autre médicament n'est généralement administré comme traitement adjuvant après une chimioradiothérapie.
- Il est à noter que la monographie permet, pour cette indication, un schéma alternatif de traitement, soit 480 mg toutes les 4 semaines pour l'entièreté du traitement.

Efficacité

Après un suivi médian de 24,4 mois, les résultats de survie sans maladie démontrent une réduction de 31 % du risque de récidive ou de décès. Ce résultat est statistiquement significatif et jugé cliniquement important. La survie sans maladie est en faveur du groupe nivolumab dans tous les sous-groupes préspécifiés au protocole. L'ampleur de l'effet ne semble pas dépendre de l'expression du PD-L1, lorsque mesurée selon le TPS, comme le montre le rapport des risques instantanés (RRI) de 0,75 (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] 0,45 à 1,24) et RRI de 0,73 (IC95 % 0,57 à 0,92) pour les sujets qui avaient un TPS ≥ 1 % et < 1 %, respectivement. Par ailleurs, aucun résultat de survie globale n'est disponible, car le comité indépendant d'analyse des résultats ne les a pas transmis au commanditaire, leur pourcentage de maturité étant inférieur lors de ces 2 analyses (49,6 et [redacted] %) à ceux prévus au plan statistique (65 et 80 %). L'incertitude concernant l'effet du nivolumab sur la survie globale est par conséquent très importante. Les récidives surviennent majoritairement à distance (70,3 et 70,0 % de l'ensemble des récidives, respectivement, dans chacun des groupes de traitement). Ainsi, le nivolumab ne semble pas avoir d'effet différentiel sur la localisation des récidives. Les résultats de la 2^{e} analyse intermédiaire sont concordants avec ceux de la 1re. À la 2^{e} analyse intermédiaire, tous les sujets avaient cessé le traitement à l'étude.

Innocuité

Les principaux effets indésirables du nivolumab, comparativement au placebo, sont la fatigue (17 % contre 11 %), la diarrhée (17 % contre 15 %), le prurit (10 % contre 3 %) et le rash (10 % contre 4 %). Des effets indésirables de grade 3 ou plus liés au traitement sont présents chez 13 % des patients du groupe nivolumab et 6 % de ceux du groupe placebo. Le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement à l'étude était de 13 % dans le groupe nivolumab et de 8 % dans le groupe placebo. Le profil d'innocuité est acceptable en contexte adjuvant compte tenu du bénéfice démontré sur la survie sans maladie. Les effets indésirables observés peuvent être pris en charge, notamment par une interruption temporaire du traitement, ce qui permet d'en réduire la gravité et la fréquence. Les effets indésirables du nivolumab

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

observés dans cette étude sont similaires à ceux documentés pour d'autres sites tumoraux et observés en clinique, ce qui est rassurant.

Qualité de vie
Une analyse de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude CheckMate-577 (Kelly 2021a, Kelly 2021b, Van Cutsem). Ce paramètre a été mesuré à l'aide du questionnaire *Functional assessment of cancer therapy esophageal cancer subscale* (FACT-E), de l'échelle visuelle analogue et de *EuroQoL Group 5-Dimension 3-Level* (EQ-5D-3L) pour l'index d'utilité. Il s'agit d'outils validés. Leur taux de complétion était supérieur à 90 % à 12 mois, ce qui est élevé. Rappelons également que l'étude CheckMate-577 a été réalisée à double insu, ce qui limite l'introduction de biais pour l'évaluation de ce paramètre subjectif, bien que la survenue d'effets indésirables immuns puisse compromettre l'insu. De façon générale, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes tant pendant le traitement qu'une fois cessé. Globalement, le nivolumab ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients, comparativement au placebo. Toutefois, il s'agit d'analyses exploratoires.

Perspective du patient
Au cours de l'évaluation du nivolumab, l'INESSS a reçu une communication de l'association *My Gut Feeling - Stomach Cancer Foundation of Canada*, organisme voué à la sensibilisation, au soutien, à l'éducation, à l'information et au conseil sur le cancer de l'estomac, de l'œsophage et de la JGO. Cette lettre fait état des résultats d'un sondage international mené afin de comprendre la perspective des patients et de leurs proches aidants. Au total, 15 personnes provenant des États-Unis, de l'Australie et du Canada ont répondu au sondage, y compris 11 patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la JGO à différents stades de la maladie et 4 proches aidants.

Les répondants ont témoigné que ces cancers et leurs traitements ont un impact négatif sur la qualité de vie. Les symptômes rapportés comme étant les plus significatifs sont : le changement d'appétit, la douleur, la perte de poids, la difficulté à avaler, les nausées et les vomissements. Cela se répercute sur la capacité des patients à s'alimenter, à travailler, à avoir une vie sociale, ainsi que sur leur identité, leur image, leur santé physique et psychologique et leur situation financière. Le risque de récidive demeure élevé, même lorsqu'une résection complète a pu être réalisée. Les patients font état de l'importance d'être bien informés des effets, des coûts, des modalités d'administration et de l'effet sur la qualité de vie de tous les traitements possibles afin de pouvoir prendre une décision éclairée. Ils doivent pouvoir sélectionner celui qu'ils préfèrent. Cela pourrait augmenter leur sentiment de contrôle sur la maladie. Ils mentionnent également l'importance de réduire les obstacles d'accès aux traitements, notamment institutionnels et ceux liés au système de santé.

Parmi les répondants, un patient a reçu du nivolumab à la suite d'un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant. Celui-ci rapporte que le traitement n'a pas eu d'impact négatif en termes d'effets indésirables et s'est déclaré très satisfait du traitement reçu. Il considère que le nivolumab a amélioré sa qualité de vie.

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de la part de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion de ceux que l'INESSS a consultés.

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

Les cliniciens sont d'avis que cette maladie est très agressive et que le risque de récidive est élevé malgré la prise en charge optimale par les traitements actuels. Ils mentionnent aussi qu'à la récidive, bien que des traitements soient disponibles, la qualité de vie se détériore rapidement et le pronostic de survie demeure sombre. Il existe donc un réel besoin de traitements supplémentaires qui améliorent le pronostic. Les cliniciens considèrent que l'ampleur du gain observé sur la survie sans maladie en comparaison du placebo dans l'étude CheckMate-577 est suffisamment importante pour justifier la toxicité potentielle du nivolumab. De plus, tous les résultats disponibles pointent vers un effet en faveur du nivolumab, notamment le résultat exploratoire de la 2e survie sans progression. Ce bénéfice est assez convaincant pour mener à un changement de pratique, malgré l'incertitude de l'effet sur la survie globale. Ils considèrent tout de même important d'avoir des données sur ce paramètre, ce qui pourrait davantage appuyer leurs choix de thérapie. Les cliniciens sont d'avis qu'un gain de survie globale est plausible après un suivi à plus long terme, en dépit des traitements subséquents qui pourraient affecter ce paramètre et d'une corrélation incertaine entre les paramètres de survie sans maladie et de survie globale pour ce type de cancer. Ils témoignent que les récidives observées pour ce cancer sont habituellement situées à distance de la tumeur primaire et qu'elles mènent universellement au décès. En conclusion, prévenir la récidive constitue un bénéfice substantiel pour ce type de cancer.

Par ailleurs, les cliniciens mentionnent que le besoin de santé à combler pour prévenir les récidives est aussi important chez les patients qui reçoivent actuellement de la chimiothérapie péri-opératoire. Certains souhaiteraient pouvoir offrir le nivolumab à ces patients. Ceux-ci sont exclus de l'étude CheckMate-577 et par conséquent, cette population ne fait pas partie de l'avis de conformité octroyé par Santé Canada, ce que d'autres cliniciens font valoir. D'ailleurs, l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ne formule aucune recommandation pour le recours à une immunothérapie comme traitement adjuvant spécifique à cette population en l'absence de données probantes (Shah 2021). Il est à noter toutefois que des études sont en cours pour cette population (NCT03221426, NCT04280822) et pourraient en documenter l'effet à moyen terme. Bien qu'il soit possible que certains cliniciens offrent davantage de chimioradiothérapies néoadjuvantes afin de permettre le recours au nivolumab par la suite, les cliniciens sont d'avis que cela ne devrait pas atteindre une ampleur très importante dans les différents centres hospitaliers.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- En dépit de l'administration d'un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant, les risques de récidive et de décès du cancer de l'œsophage ou de la JGO sont très élevés. Un besoin de santé est présent pour améliorer le pronostic des patients atteints de ce cancer agressif. Un traitement adjuvant devrait réduire le risque de récidive, augmenter la proportion de patients obtenant une guérison et prolonger la vie. Il doit également avoir un profil d'innocuité acceptable et permettre le maintien de la qualité de vie.
- L'ensemble des résultats repose sur une étude de bonne qualité méthodologique, l'étude CheckMate-577.
- La population de l'étude est restreinte à des sujets ayant reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante.

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

- Les résultats de cette étude montrent que le nivolumab améliore la survie sans maladie, en réduisant de 31 % le risque de récidive ou de décès en comparaison d'un placebo. Ces résultats sont statistiquement et cliniquement significatifs. Les bénéfices sont en faveur du nivolumab dans toutes les analyses de sous-groupes planifiées.
- Aucun résultat de survie globale n'est disponible, alors que ce paramètre est pertinent pour bien apprécier l'efficacité d'un traitement adjuvant. Les cliniciens consultés sont d'avis qu'un gain de survie globale est plausible.
- Il n'y a pas de nouveau signal concernant l'innocuité du nivolumab par comparaison avec ce qui a été observé dans des études précédentes et en clinique. Ce médicament est bien toléré par la majorité des patients traités, selon les cliniciens.
- La qualité de vie ne semble pas être réduite par ce traitement, en comparaison du placebo.
- Le nivolumab répond aux attentes que les patients ont mentionnées, soit l'accès à une option de traitement supplémentaire qui réduit le risque de récidive et ne détériore pas la qualité de vie.
- Le nivolumab représenterait un nouveau standard pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la JGO pour les patients qui ont une maladie résiduelle pathologique après une chimioradiothérapie néoadjuvante
- Les cliniciens déplorent l'absence de données de l'immunothérapie comme traitement adjuvant chez les patients ayant reçu une chimiothérapie péri-opératoire, car il s'agit du traitement fréquemment utilisé au Québec à ce stade de la maladie et le besoin de santé est important.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du nivolumab est reconnue pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne chez les patients qui présentent une maladie résiduelle pathologique après un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant.

Motifs de la position unanime

- L'évaluation de la valeur thérapeutique repose sur une étude de bonne qualité.
- Cette étude n'incluait que des sujets ayant reçu une chimioradiothérapie au préalable. Aucune donnée d'efficacité n'est disponible dans la population ayant reçu une chimiothérapie péri-opératoire. Par conséquent, l'INESSS considère qu'il est prématuré de recommander le nivolumab dans cette dernière population.
- En comparaison du placebo, le nivolumab réduit le risque de récidive ou de décès. Les membres sont d'avis que l'ampleur de ce gain de survie sans maladie est cliniquement importante.
- Des résultats à plus long terme sont nécessaires pour apprécier l'effet différentiel du traitement concernant la survie globale. Cependant, les membres adhèrent à la plausibilité d'un gain de survie globale.
- La nature et la fréquence des effets indésirables du nivolumab en font un traitement dont l'innocuité est acceptable en contexte adjuvant.
- Le nivolumab ne semble pas détériorer significativement la qualité de vie des patients, comparativement au placebo.
- En présence d'un cancer agressif comme celui-ci, les membres considèrent que le nivolumab répond à un besoin de santé en permettant de retarder la récidive chez les patients qui ont

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

reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante, ce qui peut avoir un impact significatif sur le bien-être des patients.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis du nivolumab ainsi que son coût d'acquisition pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la JGO se trouvent dans le tableau suivant.

Coûts d'acquisition du nivolumab

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire	Coût d'acquisition du traitement par période de 28 jours[b]
Nivolumab, Opdivo[MC]	Semaines 1 à 16 : 240 mg IV toutes les 2 semaines Semaines 17 à 52 : 480 mg IV toutes les 4 semaines (Durée maximale de 1 an)	782,22 $/fiole de 40 mg (4 ml) 1 955,56 $/fiole de 100 mg (10 ml)	9 387 $ (1 an : 122 027 $)

IV : Intraveineux.

a Selon la monographie du produit, la dose en fonction du poids du patient de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, jusqu'à un maximum de 240 mg, peut être également utilisée.

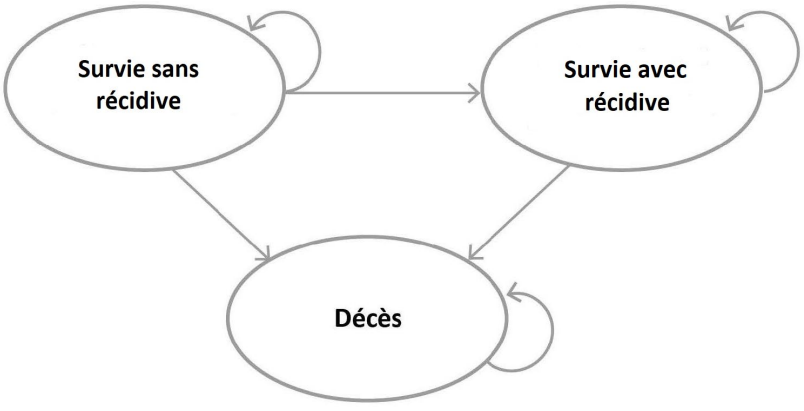
b Ce coût est calculé en présumant une utilisation parfaite des médicaments.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du nivolumab, comparativement à la surveillance active, pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la JGO. Cette analyse :

- se base sur le modèle de Markov à 3 états de santé, représenté ci-dessous;

REPRÉSENTATION ADAPTÉE DE LA STRUCTURE DU MODÈLE PHARMACOÉCONOMIQUE



- porte sur un horizon temporel de 30 ans, représentant un horizon à vie pour la totalité des patients;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude CheckMate-577. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une

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

distribution paramétrique; une guérison est supposée chez les patients dont la maladie n'aura pas progressé au cours des 3 premières années suivant l'amorce du traitement;
- retient des valeurs d'utilité spécifiques à chaque état de santé, celles-ci dérivées des données collectées au moyen du questionnaire EQ-5D-3L soumis aux patients de l'étude CheckMate-577;
- est réalisée selon une perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux, dans laquelle sont inclus les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, ainsi que les coûts associés au suivi médical, à la prise en charge des effets indésirables, aux traitements subséquents et aux soins de fin de vie.

Selon l'approche déterministe du fabricant, le RCUI du nivolumab est estimé à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), comparativement à la surveillance active. Selon les analyses de sensibilité effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à [redacted] $/QALY gagné et la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est de [redacted] et [redacted] %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Elle s'appuie sur une étude clinique de bonne qualité et la structure du modèle, par le biais de ses états de santé, reflète une pratique clinique ainsi qu'une évolution de l'état du patient jugées appropriées. Il a cependant relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et il a effectué des analyses en apportant les modifications suivantes :
- Guérison : Dans son analyse, le fabricant présume la guérison des patients si aucune récidive de la maladie n'est observée 3 ans suivant l'amorce d'un traitement. De ce fait, un risque de récidive nul est appliqué par la suite et un taux de mortalité similaire à celui de la population générale est supposé. Au sein de l'étude CheckMate-577, il est observé que la plupart des récidives surviennent au cours des 2 premières années. Les experts consultés corroborent ce constat, qui est analogue à ce qu'ils observent dans leur pratique chez les patients n'atteignant pas de réponse pathologique complète. Selon leur expérience, la majorité des récidives surviennent au cours des 2 premières années pour les carcinomes épidermoïdes et dans les 3 à 4 ans pour les adénocarcinomes. Toutefois, bien que ce risque de récidives devienne très faible par la suite, il n'est pas nul. Ainsi, l'INESSS présume la guérison après 5 ans sans récidive suivant l'amorce du traitement. Par ailleurs, compte tenu des antécédents médicaux des patients, il ne peut attribuer un taux de mortalité similaire à celui de la population générale. C'est pourquoi il maintient la mortalité plus élevée observée dans l'étude CheckMate-577, comparativement à celle de la population générale, en appliquant un rapport de risque de [redacted] sur tout l'horizon temporel du modèle.
- Coûts en ressources : Des ajustements ont été apportés par l'INESSS, notamment quant à la fréquence de suivis des patients. Sur l'avis des experts consultés, des séances d'endoscopie digestive haute tous les 4 à 6 mois dans les 2 premières années, puis tous les ans, ont été ajoutées.
- Posologie du nivolumab : Dans son scénario de base, le fabricant considère une dose en fonction du poids corporel (3 mg/kg ou 6 mg/kg) plutôt que la dose fixe (240 ou 480 mg), correspondant à une dose moyenne de 214 et 428 mg toutes les 2 et 4 semaines, respectivement. Bien que les 2 posologies soient usuelles en pratique, l'INESSS prévoit que la dose fixe serait retenue par les cliniciens, notamment en contexte adjuvant avec une visée curative. Il a donc plutôt retenu cette dernière. Une analyse supplémentaire explore l'incidence d'une posologie en fonction du poids sur les résultats.

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

- Valeurs d'utilité : Bien que la valeur retenue par le fabricant pour l'état de santé de survie sans récidive (0,86) soit élevée, elle est jugée acceptable par l'INESSS du fait que ces patients sont relativement en bonne santé et, jusqu'à preuve du contraire, considérés comme guéris de leur maladie. Celle de l'état de santé de survie avec récidive (0,80) est également jugée élevée, mais elle ne peut être cliniquement expliquée. Selon l'INESSS, une différence de 0,06 entre ces 2 états de santé aux pronostics très différents semble faible. En effet, le cancer de l'œsophage ou de la JGO étant agressif et le pronostic, sombre, il est attendu qu'au cours de l'état de survie après la récidive, la qualité de vie du patient se dégrade avec le temps; celle-ci serait toutefois variable en fonction du traitement subséquent reçu. Un potentiel biais de mesure causé par un suivi longitudinal restreint des patients récidivants ne peut donc être exclu. Faute de meilleures données, les valeurs du fabricant ont été retenues. Toutefois, en tenant compte des données cliniques, il est attendu que les résultats obtenus en retenant de telles valeurs soient conservateurs. Des valeurs alternatives relevées dans la documentation scientifique (Guertin 2018, Zhang 2019) ont été considérées en analyse de sensibilité.

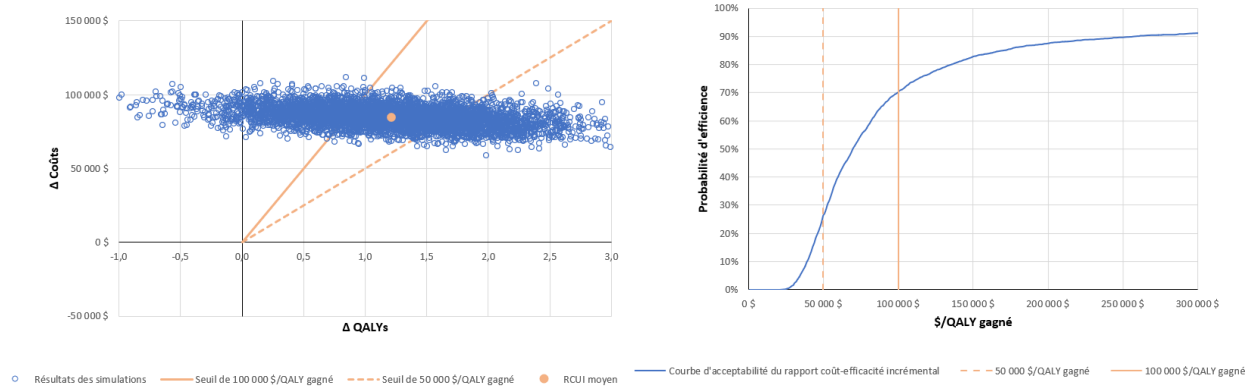
De plus, des limites importantes ont été relevées. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Corrélation entre la survie sans maladie et la survie globale : En l'absence de données de SG et pour soutenir cette corrélation, le fabricant s'appuie notamment sur l'étude de Ronellenfitsch (2019) portant sur des données individuelles dans un contexte de traitement néoadjuvant d'adénocarcinomes gastro-œsophagiens. Sur cette base, le modèle pharmacoéconomique proposé génère, à 5 ans, un gain de SSM différentiel moyen non actualisé de [redacted] mois. Selon l'INESSS, bien que les résultats soient encourageants en termes de survie sans maladie et qu'un bénéfice de survie globale du nivolumab soit attendu, l'ampleur de ce gain ne peut être estimée avec certitude, ce que corroborent les experts consultés.
- Hospitalisations à la suite de la récidive de la maladie : Ces données n'ont pas été prises en compte au sein de l'analyse soumise. Cependant, dans la documentation scientifique (Abraham 2020), pour les patients en traitement de 1re intention des cancers de l'œsophage et gastrique au stade avancé ou métastatique, il est rapporté qu'environ 40 et 46 % connaissent au moins une hospitalisation, respectivement. Le traitement au nivolumab permet la réduction du risque de récidive et, par ricochet, celle du risque d'hospitalisation. Dans le contexte de cette analyse, compte tenu du fait que la quasi-totalité des récidives sont distantes, il aurait été pertinent de considérer les hospitalisations. En conséquence, le présent RCUI pourrait être surestimé.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le nivolumab à la surveillance active pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la JGO chez les patients dont le cancer a été complètement réséqué et qui présentent une maladie résiduelle pathologique après un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant

	ΔAVG	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES DÉTERMINISTES[b]				
1. Guérison	1,42	1,22	75 264	61 839
2. Coûts en ressources	1,96	1,68	77 841	46 257
3. Posologie du nivolumab	1,96	1,68	82 589	49 078
4. Valeurs d'utilité	1,96	1,76	73 018	41 494
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]				
1+2+3	1,42	1,22	84 617	69 453[c,d]



ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; JGO : Jonction gastro-oesophagienne; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Analyse qui permet un calcul probabiliste du résultat. Elle repose sur 1 000 (fabricant) ou 5 000 (INESSS) tirages aléatoires de valeurs tirées de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base déterministe du fabricant, notamment aux coûts de la chimiothérapie et aux frais d'administration.

c La perspective de l'analyse a un impact marginal sur les résultats.

d Le résultat du scénario de base, selon l'approche déterministe, est de 69 440 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 69 453 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est de 26 et 70 %, respectivement. Pour obtenir un RCUI de 50 000 $/QALY gagné, un prix inférieur de 27 % doit être appliqué au nivolumab. Rappelons que cette analyse présume un bénéfice de survie globale. Bien qu'un tel bénéfice soit plausible, il n'a pas été démontré au sein de l'étude CheckMate-577.

Une analyse supplémentaire a également été réalisée par l'INESSS, en considérant plutôt la posologie du nivolumab en fonction du poids du patient (3 ou 6 mg/kg toutes les 2 ou 4 semaines, respectivement,

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

jusqu'à un maximum de 240 ou 480 mg). En tenant compte d'un poids moyen de 76 kg, le RCUI est plutôt de 66 821 $/QALY gagné.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

La conduite clinique actuelle après la chirurgie est l'observation. Si une nouvelle indication était ajoutée sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le nivolumab, les patients qui recevraient ce traitement verraient leur prise en charge s'intensifier dans les cliniques d'oncologie, une fois la chimioradiothérapie néoadjuvante et la chirurgie effectuées. Cette prise en charge pourrait se faire dans le centre où a été administrée la chimioradiothérapie ou dans un autre centre plus près du domicile du patient. Cela se traduirait par un supplément d'analyses de laboratoires, de visites médicales et d'administration du médicament. Des ressources humaines additionnelles, notamment médicales, infirmières, pharmaciens, assistants techniques en pharmacie et de personnel administratif seraient nécessaires pour fournir le service requis par l'administration du nivolumab ainsi que par la gestion des toxicités, le cas échéant. Dans la mesure où toutes les ressources nécessaires sont déjà allouées au traitement d'autres patients atteints de cancer, l'inscription d'une nouvelle indication devrait être en adéquation avec l'ajout des ressources humaines conséquentes afin de ne pas retarder l'instauration de nouveaux traitements, ce qui pourrait en compromettre l'efficacité.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant pour évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue sur la *Liste des médicaments – Établissements* au nivolumab pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la JGO. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Taux d'incidence de la maladie (par 100 000 personnes-années) CO Cancers gastriques	 6,25 12,97	 5,6 8,7
Proportion de patients atteints d'un CJGO[a]	[redacted] %	35 % (30 et 40 %)
Proportion de cancers de stade I	s. o.	17 %
Proportion de cancers de stade I qui récidivent vers un stade avancé de la maladie	s. o.	35 % (30 et 40 %)
Proportion de cancers de stade II et III, respectivement, au diagnostic : CO CJGO	 [redacted] et [redacted] % [redacted] et [redacted] %	 17 et 17 % 17 et 17 %
Proportion de patients admissibles à la chirurgie	[redacted] %	80 % (70 et 90 %)
Proportion de patients recevant une chimioradiothérapie néoadjuvante CO CJGO	 [redacted] % [redacted] %	 32,5 % 25 %
Proportion de patients ayant une résection complète (R0)	[redacted] %	92 %
Proportion de patients n'ayant pas obtenu de réponse pathologique complète	[redacted] %	71 % (90 %)
Proportion de patients admissibles à l'immunothérapie	[redacted] %	90 %
Nombre de patients admissibles au nivolumab (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	36, 37 et 37
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de maché du nivolumab (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	85, 87 et 90 % (80, 82 et 85 % ou 87, 90 et 90 %)
Provenance de ses parts de marché	Surveillance active	Surveillance active
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Proportion de patients qui reçoivent en traitement à la récidive FOLFOX XELOX Autres chimiothérapies	 [redacted] % [redacted] à [redacted] % [redacted] à [redacted] %	 80 % 10 % 10 %
Durée moyenne des traitements administrés à la suite d'une récidive	[redacted] mois	6,4 mois
Intensité relative de la dose du nivolumab	[redacted] %	90 %
Dose considérée du nivolumab	En fonction du poids corporel	Fixe
Coût moyen annuel par patient du traitement au nivolumab	[redacted] $	73 274 $
Durée moyenne du traitement au nivolumab	[redacted] mois	7,58 mois

CJGO : Cancer de la jonction gastro-oesophagienne; CO : Cancer de l'œsophage; FOLFOX : Acide folinique/fluorouracil/ oxaliplatine; XELOX : Oxaliplatine/capécitabine; s. o : Sans objet.

a Cette proportion est estimée par rapport aux cancers gastriques.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients aurait une incidence budgétaire sur 3 ans de [redacted] $ pour les établissements de santé.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, l'analyse du fabricant permet de représenter adéquatement l'impact budgétaire attendu à la lumière des hypothèses formulées quant au nombre de patients admissibles. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté des modifications. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Taux d'incidence de la maladie : Ceux retenus par le fabricant sont tirés de l'étude de Brenner (2020). L'INESSS a, quant à lui, mis à jour ces valeurs en considérant les taux plus récents publiés par la Société canadienne du cancer (Statistiques canadiennes sur le cancer 2021). Cette modification a pour effet de diminuer la taille du marché ainsi que l'impact budgétaire.
- Proportion de patients recevant une chimioradiothérapie néoadjuvante : Pour l'estimer, le fabricant s'appuie sur les données de l'étude d'Otterstatter et sur l'avis d'experts. L'INESSS, en retenant la même approche, a ajusté la proportion relative au cancer de l'œsophage sur avis d'experts consultés. Selon ces derniers, au Québec, la proportion des carcinomes épidermoïdes est plus faible (environ 10 %) que celle considérée par le fabricant ([redacted] %). En outre, il est estimé qu'environ 25 % des adénocarcinomes (plutôt que [redacted] % selon le fabricant) reçoivent un traitement CROSS en contexte néoadjuvant. Cette modification a pour effet de diminuer la taille du marché ainsi que l'impact budgétaire.
- Parts de marché du nivolumab : Celles estimées par le fabricant ont été jugées faibles. Selon les experts consultés, en l'absence de traitement actuellement et en considérant que le nivolumab a démontré une augmentation de la survie sans maladie, ce qui pourrait permettre à plus de patients de guérir de ce cancer, il sera adopté très rapidement. Ainsi, dès la 1re année, une part de 85 % est attendue. Cette proportion augmentera les années suivantes. Cette modification a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Opdivo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la JGO chez les patients dont le cancer a été complètement réséqué et qui présentent une maladie résiduelle pathologique après un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	2 242 181 $	2 358 686 $	2 440 020 $	7 040 887 $
Nombre de personnes	31	32	34	96[a]
IMPACT NET				
Établissements	2 233 083 $	2 349 116 $	2 430 120 $	7 012 319 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[b]		5 768 069 $
		Scénario supérieur[c]		10 132 068 $

JGO : Jonction gastro-oesophagienne.

a Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de la proportion de patients admissibles à une chirurgie (70 %) et d'une réduction des parts de marché sur 3 ans (pour s'établir à 80, 82 et 85 %). Ces estimations supposent que 26, 26 et 27 patients seraient traités sur 3 ans.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de la proportion de patients admissibles à une chirurgie (90 %), d'une proportion de patients n'ayant pas obtenu de réponse pathologique complète s'élevant plutôt à 90 %, d'une augmentation des parts de marché au cours des 2 premières années (pour s'établir à 87 et 90 %) et de la dose fixe plutôt que de la dose en fonction du poids corporel du patient. Ces estimations supposent que 45, 47 et 47 patients seraient traités sur 3 ans.

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

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 7 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'ajout de cette indication reconnue au nivolumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 96 patients seraient traités.

Il a été établi à partir de l'analyse pharmacoéconomique qu'un prix inférieur de 27 % permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 $/QALY gagné. Lorsque ce pourcentage est appliqué aux estimations budgétaires, des coûts additionnels de l'ordre de 5,1 M$ sont plutôt attendus.

Notons que le nivolumab a fait l'objet d'ententes d'inscription confidentielles pour d'autres indications reconnues. Tout rabais ou ristourne qui serait appliqué à la présente indication diminuerait son impact budgétaire.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- En dépit de l'administration d'un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant, les risques de récidive et de décès du cancer de l'œsophage ou de la JGO sont très élevés. Il existe un besoin de santé non comblé pour améliorer le pronostic des patients de ce cancer agressif. Celui-ci devrait réduire le risque de récidive, augmenter la proportion de patients obtenant une guérison et prolonger la vie. Il doit également avoir un profil d'innocuité acceptable et permettre le maintien de la qualité de vie.
- L'ensemble des résultats repose sur une étude de bonne qualité méthodologique. Cette étude montre que le nivolumab améliore la survie sans maladie chez la population incluse dans l'étude, en comparaison d'un placebo. Ces résultats sont statistiquement et cliniquement significatifs. Aucun résultat de survie globale n'est disponible, ce qui représente une source d'incertitude. Les experts jugent toutefois qu'un tel gain est plausible.
- Il n'y a pas de nouveau signal concernant l'innocuité du nivolumab, médicament régulièrement utilisé en clinique pour d'autres types de cancers et jugé bien toléré chez la plupart des patients.
- La qualité de vie ne semble pas affectée par ce traitement.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le prix soumis d'une fiole de 40 et 100 mg de nivolumab est de 782,22 et 1 955,56 $, respectivement. Son coût d'acquisition par cycle de 28 jours est de 9 387 $. Le coût de traitement maximal, sur une durée de 12 mois, est de 122 027 $.
- Une analyse coût-utilité comparant le nivolumab à la surveillance active a été retenue pour évaluer l'efficience du traitement. Il en ressort que le RCUI moyen le plus vraisemblable est d'environ 69 000 $/QALY gagné.
- Les résultats de l'analyse coût-utilité supposent un bénéfice de survie globale en faveur du nivolumab. Bien que plausible selon les données disponibles, un tel avantage n'a pas encore été démontré. En l'absence d'une démonstration future, le RCUI serait vraisemblablement beaucoup plus élevé.

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

Conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux

- Des coûts de 7 M$ pourraient s'ajouter sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années. Cette estimation se base sur des hypothèses selon lesquelles 96 patients recevraient le traitement au cours de cette période.
- Il s'agit d'un nouveau traitement actif d'une durée d'un an pour une population qui n'en reçoit actuellement aucun une fois la chimioradiothérapie néoadjuvante et l'intervention chirurgicale effectuées. Des ressources humaines supplémentaires sont à prévoir dans les cliniques d'oncologie pour le suivi, la préparation et l'administration du nivolumab.

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 Opdivo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne chez les patients qui présentent une maladie résiduelle pathologique après un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant.

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

Motifs de la position unanime

- L'ampleur des bénéfices sur la survie sans maladie est statistiquement et cliniquement significative, comparativement au placebo.
- En l'absence de données, il est impossible de bien évaluer l'effet du nivolumab sur la survie globale, mais un gain est toutefois jugé plausible.
- L'innocuité du nivolumab est favorable en contexte adjuvant.
- Le nivolumab ne semble pas détériorer significativement la qualité de vie des patients, comparativement au placebo.
- Le nivolumab répond à un besoin de santé en offrant une nouvelle option de traitement efficace et bien tolérée.
- Des ressources humaines additionnelles sont nécessaires dans les cliniques d'oncologie pour gérer l'ajout d'un nouveau traitement pharmacologique à des patients qui n'en reçoivent pas à cette étape de leur maladie.
- Comparativement à la surveillance active, le nivolumab n'est pas jugé efficient. Bien que son ratio coût-utilité incrémental se situe près des valeurs considérées comme acceptables, celui-ci repose sur l'hypothèse selon laquelle l'administration du nivolumab s'accompagnerait d'un bénéfice de survie. Une incertitude plane donc sur les résultats économiques; sans une telle démonstration, ces derniers pourraient être bien supérieurs. Les membres sont donc d'avis que le risque associé à cette hypothèse devrait être assumé par le fabricant.
- Son usage pour la présente indication engendrerait des coûts sur le budget des établissements de santé.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du nivolumab pour le traitement adjuvant du cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son

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

utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Al-Kaabi A, van der Post RS, van der Werf LR, et coll.** Impact of pathological tumor response after CROSS neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery on long-term outcome of esophageal cancer: a population-based study. Acta Oncologica 2021.60:4:497-504.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ.2020;192(9):E199-E205.
- **Bristol-Myers Squibb Canada.** Monographie de produit Opdivo[MC]. Montréal. 28 octobre 2021.
- **Cattelan L, Ghazawi FM, Le M, et coll.** Epidemiologic trends and geographic distribution of esophageal cancer in Canada: A national population-based study. Cancer Med 2020;9(1):401-17.
- **Cellini F, Morganti AG, Di Matteo FM, et coll.** Clinical management of gastroesophageal junction tumors: past and recent evidences for the role of radiotherapy in the multidisciplinary approach. Radiat Oncol. 2014;9:45.
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer(a),** en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2021. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer 2021. Disponible à : https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2021-statistics/2021-pdf-fr-final.pdf?rev=d571102f382a487785d7bbd4f54ff92f&hash=B38D74D77C429E359D4627A7F3B1E589&_ga=2.122302095.566732705.1638282846-563662825.1607028191
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer(b)**, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques de survie pour le cancer de l'œsophage. [En ligne. Page consultée le 2 décembre 2021] Disponible à : https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/esophageal/prognosis-and-survival/survival-statistics
- **European Medicines Agency (EMA).** 24 juin 2021. Assessment report, Opdivo. International non-proprietary name: nivolumab. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0095-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- **Guertin J, Humphries B, Feeny D et coll.** Health utilities index mark 3 scores for major chronic conditions: population norms for Canada based on the 2013 and 2014 Canadian community health survey. Health Reports 2018;29(11):12-19. Disponible à : https://www150.statcan.gc.ca/n1/en/pub/82-003-x/2018011/article/00001-eng.pdf?st=usP5qBsB
- **Jain S, Dhingra S.** Pathology of esophageal cancer and Barrett's esophagus. Ann Cardiothorac Surg 2017;6(2):99-109.
- **Kelly RJ(a), Ajani JA, Kuzdzal AJ, et coll.** Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. NEJM 2021;384(13):1191-203.
- **Kelly RJ(b), Ajani JA, Kuzdal J, et coll.** Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy: expanded efficacy and safety analyses from CheckMate 577. J Clin Oncol 2021;39(15 Suppl):4003.
- **Meguid RA, Hooker CM, Taylor JT, et coll.** Recurrence after neoadjuvant chemoradiation and surgery for esophageal cancer: Does the pattern of recurrence differ for patients with complete response and those with partiel or no response. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138:1309-17.
- **Murphy MB, Xiao L, Patel VR, et coll.** Pathological complete response in patients with esophageal cancer after the trimodality approach: the association with baseline variables and survival – The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. Cancer 2017;4106-13.
- **National Comprehensive Cancer Network,** NCCN clinical practice guidelines in oncology. Esophageal and esophagogastric junction cancers. Version 4.2021.
- **Otterstatter MC, Brierley JD, De P, et coll.** Esophageal cancer in Canada: trends according to morphology and anatomical location. Can J Gastroenterol. 2012;26(10):723-7.

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

- **Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, et coll.** Neo-AEGIS (neoadjuvant trial in adenocarcinoma of the esophagus and esophago-gastric junction international study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC of FLOT protocol). J Clin Oncol 2021:39(15 Suppl):4004.
- **Ronellenfitsch U, Jensen K, Seide S, et coll.** Disease-free survival as a surrogate for overall survival in neoadjuvant trials of gastroesophageal adenocarcinoma: Pooled analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Eur J Cancer 2019;123:101-11.
- **Shah MA, Hofstetter WL, Kennedy EB, et coll.** Immunotherapy in patients with locally advanced esophageal carcinoma: ASCO treatment of locally advanced esophageal carcinoma guideline rapid recommendation update. J Clin Oncol 2021;39(28):3182-4.
- **Shapiro J, van Lanschot JB, Hulshof MCCM, et coll.** Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015;16:1090-8.
- **Van Cutsem E, Singh P, Cleary JM, et coll.** CheckMate 577: Health-related quality of life in a randomized, double-blind phase 3 study of nivolumab versus placebo as adjuvant treatment in patients with resected esophageal cancer or gastroesophageal junction cancer. J Clin Oncol 2021;39(3 Suppl):167.
- **van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et coll.** Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med. 2012;366(22):2074-84.
- **van Heijl M, van Lanschot JJB, Koppert LB, et coll.** Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS). BMC Surg 2008;8(21).
- **Zhang M, Wen F, He X, et coll.** Adjuvant chemoradiotherapy for gastric cancer: efficacy and cost-effectiveness Analysis. Front. Oncol 2019;9:1357.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

PADCEV[MC]

Carcinome urothélial

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Padcev
Dénomination commune : enfortumab védotine
Fabricant : Seagen
Forme : poudre pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 20 mg et 30 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Padcev[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique (CU la/m), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- en monothérapie, pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique, chez les personnes :

  - qui ont déjà reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine au stade avancé ou métastatique; si celle-ci a été administrée dans un contexte néoadjuvant ou adjuvant, la progression devait survenir dans les 12 mois suivant la dernière dose du sel de platine;
    et
  - dont le cancer a progressé pendant ou après l'administration d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1;
    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 RECIST.

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

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'enfortumab védotine est un conjugué anticorps-médicament dirigé contre la nectine-4, protéine transmembranaire impliquée dans l'adhérence cellulaire et exprimée à la surface de la plupart des cellules urothéliales cancéreuses. Il est composé d'un anticorps monoclonal spécifique à la nectine-4 humaine, couplé, par l'intermédiaire d'un agent de liaison clivable, à un agent antimitotique perturbant les microtubules, le monométhyl auristatine E (MMAE). La liaison de l'enfortumab védotine aux cellules qui expriment la nectine-4 stimule l'internalisation et le clivage protéolytique de la MMAE conjuguée, perturbant ainsi les réseaux de microtubules et le cycle cellulaire avant d'induire l'apoptose sélective des cellules tumorales.

L'enfortumab védotine s'administre par voie intraveineuse et est indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer urothélial localement avancé et inopérable ou métastatique ayant auparavant reçu une chimiothérapie à base de platine et une thérapie à base de l'inhibiteur du récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) ou du ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1) ».

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Padcev[MC] par l'INESSS, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada. Elle est réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Notons que ce produit a été évalué par Santé Canada dans le cadre du projet Orbis.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer urothélial est une maladie relativement fréquente et grave. Environ 90 à 95 % sont des carcinomes urothéliaux et la plupart prennent naissance dans la vessie (90 %). Cependant, ils peuvent aussi se développer dans le bassinet du rein (8 %) ou au niveau des uretères ou de l'urètre (2 %) (Spiess 2017, Warren 2019). En 2021, la Société canadienne du cancer a estimé qu'environ

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

3 860 nouveaux cas de cancer de la vessie ont été diagnostiqués au Québec et que 730 personnes en sont décédées. Le cancer de la vessie représente le 5e cancer le plus fréquemment diagnostiqué au Canada (4e chez l'homme et 12e chez la femme) et la 8e cause de décès par cancer (5e chez l'homme et 11e chez la femme).

Le tabagisme est le principal facteur de risque d'apparition d'un cancer urothélial, représentant près de 50 % des cas. Une prédisposition génétique, la radiothérapie pelvienne et l'exposition professionnelle ou environnementale à certains carcinogènes sont également des facteurs de risques connus (Babjuk 2021, Deininger 2021). Le cancer urothélial touche jusqu'à 4 fois plus souvent l'homme que la femme, et sa fréquence augmente avec l'âge. À cet égard, l'âge médian au diagnostic est d'environ 73 ans. Le taux de survie relative à 5 ans (tous stades confondus) est quant à lui de 77 %, mais il varie selon plusieurs facteurs, dont le stade de la maladie (NCI 2021). Un mauvais état de santé général des patients et la présence de métastases viscérales sont des facteurs de mauvais pronostic qui réduisent significativement la survie (NCI).

La majorité des carcinomes urothéliaux sont diagnostiqués à un stade relativement précoce, non invasif sur le plan musculaire (70 à 75 %) et sont efficacement traités par une chirurgie transurétrale, accompagnée ou non d'un traitement adjuvant intravésical. Une récidive survient toutefois chez 60 à 70 % des patients et chez 30 à 50 % d'entre eux, la maladie évolue vers un stade localement avancé avec une atteinte musculaire, conduisant souvent à des métastases à distance (Yu 2017). De plus, jusqu'à 25 % des patients présentent d'emblée une maladie avancée et 5 %, une maladie métastatique. Le taux de survie à 5 ans pour la maladie avancée est de 30 à 40 %; celui-ci chute à 5 % en présence de métastases (Chism 2017).

Le traitement de première intention privilégié pour le CU la/m est une chimiothérapie associant le cisplatine et la gemcitabine. Le protocole ddMVAC (méthotrexate à dose intensifiée, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) est également une option. Environ 50 % des personnes atteintes ne sont toutefois pas candidates à un traitement avec le cisplatine en raison d'une insuffisance rénale ou cardiaque, d'un statut de performance médiocre, d'un déficit auditif ou d'une neuropathie (Ghatalia 2020). Pour ces patients, la combinaison carboplatine/gemcitabine est recommandée. Lorsque toutes les chimiothérapies à base d'un sel de platine sont contre-indiquées, la gemcitabine en monothérapie ou combinée au paclitaxel peut être considérée (Warren). Après l'usage d'un sel de platine, les immunothérapies ciblant le PD-1 ou le PD-L1 sont privilégiées puisqu'elles sont généralement peu toxiques et certaines ont démontré un avantage de survie par rapport aux thérapies usuelles (Belmunt 2017, Powles 2020). En l'absence de progression de la maladie, un traitement d'entretien avec l'avelumab (Bavencio[MC]), anti-PD-L1, peut être amorcé. Le pembrolizumab (Keytruda[MC]), anti-PD-1, est, quant à lui, le traitement de choix lorsque la maladie progresse après la chimiothérapie à base d'un sel de platine. La gemcitabine, le paclitaxel ou le docetaxel en monothérapie demeurent aussi des options de traitement. La répétition d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine est possible chez les patients dont la réponse initiale s'est maintenue plus de 6 mois. En 3e intention, les options proposées sont principalement limitées à la gemcitabine et aux taxanes en monothérapie. Les meilleurs soins de soutien sont offerts aux patients ne pouvant ou ne voulant pas recevoir l'un de ces traitements.

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

Besoin de santé

Bien que les schémas thérapeutiques utilisés pour traiter le CU la/m aient évolué rapidement dans les dernières années, peu d'options s'offrent aux patients après l'échec d'une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1. Les chimiothérapies à base d'une taxane actuellement offertes ont une efficacité modeste à ce stade de la maladie et elles sont souvent trop agressives pour des patients âgés ou présentant des comorbidités. Il existe donc un besoin de traitements plus efficaces pouvant prolonger la vie des patients et maintenir leur qualité de vie, au profil de toxicité acceptable et au mode d'administration oral ou nécessitant moins de déplacements au centre hospitalier. Puisque le carcinome urothélial touche particulièrement des personnes âgées ayant de nombreuses comorbidités, les nouveaux traitements doivent pouvoir être utilisés chez cette population fragile.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude EV-301 (Powles 2021), complétée par des données de qualité de vie (Mamtani 2021), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude EV-301 est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'enfortumab védotine à celles d'une chimiothérapie (docetaxel, paclitaxel ou vinflunine) au choix de l'investigateur. Elle inclut 608 adultes atteints d'un CU la/m ayant progressé pendant ou après une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1. Les sujets devaient également avoir reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine. Si celle-ci était administrée dans un contexte néoadjuvant ou adjuvant, la récidive devait survenir dans les 12 mois suivant la dernière dose de sel de platine. De plus, ils devaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1 et ne pas avoir reçu plus d'une chimiothérapie pour traiter la maladie avancée.

La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'ECOG (0 ou 1), la région géographique (Europe de l'Ouest ou États-Unis ou reste du monde) et la présence de métastases hépatiques (oui ou non). L'enfortumab védotine a été administré selon une posologie de 1,25 mg/kg les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours. Le docetaxel, le paclitaxel et la vinflunine étaient, quant à eux, administrés par voie intraveineuse, à raison d'une dose respective de 75 mg/m^2, de 175 mg/m^2 et de 320 mg/m^2 tous les 21 jours. Les traitements étaient cessés à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs, leur administration pouvait être interrompue ou les doses pouvaient être réduites. Les patients recevant une chimiothérapie ne pouvaient obtenir l'enfortumab védotine à la progression de la maladie.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale. Une analyse intermédiaire de ce paramètre a été réalisée après le décès de 69 % des patients (301 événements). Le seuil de signification statistique pour cette analyse a été établi à 0,0068, avec la méthode d'O'Brien-Flemming. Si l'enfortumab védotine s'avérait supérieur aux chimiothérapies, une analyse hiérarchique des paramètres secondaires clés était prévue (survie sans progression, réponse tumorale objective, puis contrôle de la maladie). Le tableau qui suit présente les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 11,1 mois.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude EV-901 (Powles 2021)

Paramètre d'efficacité[a,b]	Enfortumab Védotine (n = 301)	Chimiothérapies standards[c] (n = 307)	RRI (IC95 %) ou valeur p
Survie médiane globale	12,88 mois	8,97 mois	0,70 (0,56 à 0,89) p = 0,0014[d]
Survie médiane sans progression	5,55 mois	3,71 mois	0,62 (0,51 à 0,75) p < 0,001[e]
Réponse tumorale objective[f]	40,6 %	17,9 %	p < 0,001[e]
Contrôle de la maladie[g]	71,9 %	53,4 %	p < 0,001[e]
Survie globale à 12 mois[h]	51,5 %	39,2 %	nd
Durée médiane de la réponse	7,4 mois	8,1 mois	nd
Durée de la réponse ≥ 12 mois[h]	27,7 %	19,8 %	nd

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

a Résultats de l'analyse intermédiaire selon les investigateurs, après un suivi médian de 11,1 mois.

b Le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires ont été évalués selon l'ordre hiérarchique suivant : Survie globale, survie sans progression, réponse tumorale objective et contrôle de la maladie.

c Les chimiothérapies standards, au choix de l'investigateur, comprennent le docetaxel, le paclitaxel ou la vinflunine.

d Les résultats obtenus ont atteint le seuil de signification prédéfini de 0,0068 (test unilatéral), selon la méthode d'O'Brien-Fleming.

e Les résultats obtenus ont atteint le seuil de signification prédéfini de 0,025 (test unilatéral).

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

g Pourcentage de patients ayant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable, déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer).

h Exprimé en pourcentage de patients.

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique malgré certaines limites.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets, ni des investigateurs et les données n'ont pas été révisées par un comité indépendant. Toutefois, étant donné le caractère objectif du paramètre principal, le risque de biais de détection est jugé très faible. Les paramètres secondaires sont, quant à eux, subjectifs, et pourraient être influencés par ces limites. Il y a présence d'une incertitude quant à l'ampleur de leurs résultats.
- Un pourcentage plus élevé de sujets dans le groupe chimiothérapie (18,0 % contre 7,6 %) ont interrompu le traitement à leur demande (8,8 % contre 5,0 %) ou à celle des investigateurs (7,2 % contre 2,3 %) ou encore, pour une raison autre (2,0 % contre 0,3 %). Bien que le risque d'un biais d'attrition soit jugé faible, il ne peut être totalement écarté. Cet élément pourrait avoir favorisé le traitement à l'étude.
- L'étude comporte un nombre suffisant de sujets selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, la stratification effectuée comprend des éléments jugés pertinents, les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes et ils y ont été évalués de façon similaire. De plus, très peu de sujets ont été perdus au suivi et peu de déviations majeures du protocole ont été observées.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent pour un traitement en oncologie.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

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

- Une chimiothérapie au choix de l'investigateur est jugée acceptable comme comparateur, car il n'existe pas un traitement de référence administré aux patients ayant reçu un sel de platine et une immunothérapie. Toutefois, seules les taxanes sont utilisées au Québec et constituent des comparateurs adéquats. La vinflunine n'est pas disponible en Amérique du Nord et son efficacité par rapport aux taxanes est inconnue. Les patients du groupe chimiothérapie ayant reçu de la vinflunine représentent 25 % de la cohorte. L'effet sur les résultats est incertain.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci, d'un âge médian de 68 ans, étaient majoritairement des hommes (77 %), fumeurs ou anciens fumeurs (65 %), avec un statut de performance selon l'ECOG de 1 (60 %). Environ 95 % étaient atteints d'un carcinome urothélial métastatique (95 %) localisé principalement dans la vessie ou l'urètre, 81 % présentaient une insuffisance rénale légère ou modérée et 80 %, des métastases viscérales. La plupart des patients avaient déjà reçu 1 (12 %) ou 2 (76 %) traitements systémiques, principalement une chimiothérapie à base de cisplatine (64 %) ou de carboplatine (25 %) et une immunothérapie ciblant le PD-1 (55 %) ou le PD-L1 (44 %), notamment le pembrolizumab (49 %), l'atézolizumab (29 %) et l'avelumab (5 %).
- Selon les cliniciens consultés, l'état de santé de la population étudiée est particulièrement bon pour ce stade de la maladie. Toutefois, il s'agit d'une population qui correspond somme toute à celle à laquelle un traitement de 3^{e} intention serait offert au Québec.

Les résultats de l'analyse intermédiaire démontrent que l'enfortumab védotine améliore de 3,9 mois la survie globale des patients atteints d'un CU la/m, ayant déjà reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine et une immunothérapie ciblant le PD-1/PD-L1, comparativement à une chimiothérapie standard au choix de l'investigateur. L'ampleur de ce gain est jugée cliniquement importante à ce stade de la maladie. Il correspond à une diminution de 30 % du risque de décès. Le bénéfice sur la survie globale est par ailleurs corroboré par les analyses de sensibilité réalisées et il est également observé dans presque tous les sous-groupes prédéfinis. À cet égard, le type de chimiothérapie administrée aux patients ne semble pas avoir influencé de façon significative les résultats de survie globale. Cependant, les analyses selon le sexe semblent indiquer que les femmes pourraient moins bénéficier de l'enfortumab védotine. Étant donné la nature exploratoire de ces analyses, aucune conclusion ne peut en être tirée, mais des études supplémentaires devraient être entreprises sur cette sous-population.

Les résultats montrent également que l'enfortumab védotine prolonge de 1,8 mois la survie sans progression, par rapport aux chimiothérapies. Bien que l'ampleur de ce gain soit jugée plutôt modeste, la diminution du risque de progression ou de décès (38 %) est importante et le pourcentage de patients sans progression à 12 mois semble à l'avantage de l'enfortumab védotine (22 % contre 8,3 %). Par ailleurs, un pourcentage jugé élevé de patients traités par l'enfortumab védotine a obtenu une réponse tumorale objective ou, du moins, un contrôle de la maladie, comparativement aux chimiothérapies standards. Notons que peu de réponses complètes (4,9 % contre 2,7 %) ont été observées, mais ce résultat est similaire à ceux des autres traitements administrés à ce stade de la maladie (Bersanelli 2020, Gomez de Liano Lista 2020, Gravis 2018). Enfin, même si la durée médiane de la réponse semble en défaveur de l'enfortumab védotine, 28 % des patients qui ont reçu ce traitement semblent encore avoir une réponse à 12 mois comparativement à 20 % chez ceux ayant reçu une chimiothérapie.

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

Des effets indésirables de tous grades sont survenus chez 98 % des patients sans égard au traitement reçu. Les principaux, dont la fréquence est plus élevée pour l'enfortumab védotine en comparaison aux chimiothérapies standards, sont notamment l'alopécie (45,3 % contre 36,4 %), les neuropathies périphériques (33,8 % contre 21,3 %), le prurit (32,1 % contre 4,5 %) et les éruptions cutanées maculopapulaires (16,2 % contre 1,7 %). Aucun effet indésirable de tous grades n'est survenu plus souvent avec les chimiothérapies. Les toxicités de grade 3 ou plus attribuables au traitement ont également été rapportées par un pourcentage similaire de patients dans les deux groupes (51,4 % contre 49,8 %). Les plus fréquemment observées avec l'enfortumab védotine sont les éruptions cutanées maculopapulaires (7,4 % contre 0 %) et l'hyperglycémie (3,7 % contre 0 %), tandis que l'anémie (6,1 % contre 13,4 %), la diminution de la numération des globules blancs (1,4 % contre 6,9 %) et les neutropénies fébriles (0,7 % contre 5,5 %) se retrouvent plus souvent dans le groupe comparateur. La fréquence des abandons en raison des effets indésirables (13,5 % contre 11,3 %) ainsi que le pourcentage de patients chez lesquels une réduction de la dose a été requise (32 % contre 28 %), sont de même ordre de grandeur dans les deux groupes. Par contre, l'enfortumab védotine a nécessité un arrêt temporaire du traitement chez un nombre beaucoup plus élevé de patients (51 % contre 19 %). Même s'il provoque des effets indésirables significatifs et fréquents, l'enfortumab védotine est acceptable sur le plan de la toxicité selon les experts consultés. La plupart des effets indésirables rapportés peuvent être pris en charge adéquatement notamment par une réduction de la dose ou un arrêt temporaire du traitement.

Une analyse de la qualité de vie a été réalisée sur la population évaluable de l'étude EV-301 (Mamtani). Le questionnaire utilisé, soit le *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), est un outil validé. Notons qu'au moins 90 % des sujets évaluables ont rempli ce questionnaire au début de l'étude et qu'environ 70 % en moyenne l'ont rempli à chacune des évaluations par la suite. Il ressort notamment de cette analyse une absence de différence cliniquement significative entre les groupes quant à la variation moyenne du score de santé globale ainsi que du score de la plupart des sous-échelles du questionnaire QLQ-C30 à la semaine 12, par rapport aux valeurs initiales. Seuls les scores des sous-échelles de la douleur et de la perte d'appétit où une différence en faveur de l'enfortumab védotine et des chimiothérapies est respectivement observée. Ainsi, l'enfortumab védotine ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients, comparativement aux chimiothérapies standards. La portée de ces résultats est cependant limitée en raison du devis ouvert de l'étude.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'enfortumab védotine, l'INESSS a reçu une lettre de l'association Cancer de la vessie Canada. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de cette correspondance.

L'organisme rapporte les résultats d'un sondage mené en ligne entre le 27 mai et le 11 juin 2021, par courriel et dans les médias sociaux, les bulletins électroniques et d'autres plateformes, auprès de patients, de proches aidants et de médecins. La plupart des répondants provenaient du Canada. Les questions du sondage portaient sur l'expérience des patients tant avec leurs traitements actuels et antérieurs, qu'avec l'enfortumab védotine. Il a permis de recueillir la rétroaction de 38 patients chez qui on a diagnostiqué un cancer de la vessie invasif sur le plan musculaire (stade II ou plus) et de 6 proches aidants. Le tiers des patients a déclaré vivre avec un cancer localement avancé ou métastatique, et deux tiers des proches aidants, de s'occuper d'une personne atteinte d'un cancer de ce stade. Environ 40 % des patients ont reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine; 44 % d'entre eux ont mentionné que le cancer n'avait pas

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

progressé après ce traitement. Deux patients seulement ont été traités par l'enfortumab védotine. Le reste des patients (n = 36) ont pu décrire leur vécu avec le cancer de la vessie.

Bien que pour certains répondants le cancer de la vessie a eu des répercussions minimes sur leur vie quotidienne, la majorité témoigne que les problèmes liés à la continence ont grandement nuit à leur qualité de vie, notamment le besoin fréquent d'uriner et la perte de contrôle, la gestion de l'urostomie et des cathéters, ainsi que les infections répétitives des voies urinaires. La fatigue, le manque de sommeil, la perte de force et d'endurance, la douleur, les problèmes de mobilité et les problèmes de santé mentale (peur, stress, dépression, perte de confiance, évitement social) sont également mentionnés, sans oublier les impacts financiers liés aux coûts des fournitures médicales et à l'incapacité à travailler. La majorité des répondants sont d'ailleurs d'avis qu'il est important que les nouveaux traitements puissent améliorer leur qualité de vie et entraînent moins d'effets indésirables que ceux déjà existants. À cet égard, ils évoquent que les effets indésirables liés aux traitements reçus qui ont le plus altéré leur qualité de vie sont la constipation et la diarrhée, les nausées et les vomissements, les ulcères buccaux, l'anémie, la chute de cheveux ainsi que les pertes auditives et les acouphènes, auxquels s'ajoutent la fatigue, les neuropathies périphériques, les éruptions cutanées et l'incontinence. Les patients ont indiqué qu'un grand nombre de ces effets indésirables ont été difficiles à gérer. Ils rapportent que les incertitudes ressenties quant à l'avenir et à l'accessibilité aux nouveaux médicaments ou à un médecin en temps opportun engendrent également du stress, de l'inquiétude et de la dépression, sans compter les répercussions sur leur vie familiale. Par conséquent, ils témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies permettant de maîtriser la maladie ou, du moins, de freiner ou de ralentir son évolution, de diminuer les symptômes associés (incontinence, douleur, manque d'énergie, infections, problèmes de santé mentale, incapacité sexuelle), d'améliorer leur qualité de vie, de réduire le nombre de chirurgies, et si possible, de prolonger leur vie.

Pour les 2 répondants qui ont reçu l'enfortumab védotine, le traitement est efficace et répond à leurs attentes. Ils ont évoqué comme avantages un schéma de traitement plus court et moins d'hospitalisations. Ils ont également rapporté qu'il provoquait moins d'effets indésirables et qu'il n'exerçait pas le même impact sur leur qualité de vie que leurs traitements antérieurs. À cet égard, ils font état d'un niveau d'énergie grandement amélioré par rapport à la fatigue extrême ressentie avec d'autres traitements. Ces patients plaident que l'enfortumab védotine a fait une énorme différence dans leur vie en leur permettant de « revivre » à nouveau et de reprendre leurs activités préférées.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, nous avons reçu une lettre d'un groupe d'oncologues et d'urologues spécialisés en oncologie, associé à l'organisme Cancer de la vessie Canada. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de cette lettre ainsi que de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Le carcinome urothélial est un type de cancer qui a tendance à récidiver même lorsqu'il est détecté précocement et à progresser vers des stades plus avancés chez bon nombre de patients. Les cliniciens insistent sur le fait que les patients atteints d'un CU la/m ayant été exposés aux 2 principales classes de médicaments disponibles au Canada (chimiothérapie à base d'un sel de platine et immunothérapie) représentent un véritable défi, avec des avenues thérapeutiques relativement peu efficaces et plutôt toxiques (chimiothérapie à base d'une taxane), ce qui limite leur utilisation chez de nombreux patients. De plus, ceux qui ne peuvent recevoir un sel de platine en raison d'une condition médicale, de leur fragilité ou de leur âge ne se qualifient pas pour les thérapies ultérieures puisque ces dernières commandent

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

l'usage antérieur d'une platine. Ils soulignent également que le traitement ciblant le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (*Fibroblast Growth Factor receptors*, FGFR) n'est pas remboursé au Québec. Aussi, il est nécessaire de trouver d'autres traitements.

Les cliniciens jugent que les résultats de l'étude EV-301 démontrent que l'enfortumab védotine permet de prolonger la vie des patients de façon importante et cliniquement significative, par rapport aux chimiothérapies standards. Certains qualifient même l'ampleur de l'effet de substantielle à ce stade de la maladie où la survie des patients est souvent inférieure à 1 an. Bien que la durée de la réponse semble légèrement moins longue avec l'enfortumab védotine qu'avec les chimiothérapies, les cliniciens estiment que ce résultat est contrebalancé par le fait qu'il permettra à 2 fois plus de patients d'obtenir un tel bénéfice, ce qu'ils jugent très important. Sans trouver d'explications satisfaisantes, ils sont par contre d'avis que des études supplémentaires pourraient s'avérer nécessaires afin de confirmer son efficacité chez les femmes puisque des bénéfices moindres ont été observés dans cette population. La chimiothérapie à base d'une taxane étant le traitement standard, l'obtention d'une efficacité incrémentale est, selon eux, importante, mais elle n'est pas essentielle. Malgré des effets indésirables graves, les cliniciens considèrent que la toxicité de l'enfortumab védotine est somme toute acceptable et qu'elle n'est pas plus importante que celle associée aux chimiothérapies à base d'une taxane. Certains font état que les neuropathies périphériques sont l'effet indésirable le plus invalidant qu'ils ont observé avec ce traitement et que ces dernières sont souvent difficiles à maîtriser en raison d'une toxicité cumulative et elles forcent souvent l'arrêt du traitement, ou du moins, la réduction de la dose. Ils considèrent tous que ce traitement constitue une nouvelle option thérapeutique ayant un profil de toxicité différent de celui des chimiothérapies standards. Ils estiment qu'il deviendra la norme en 3^{e} intention d'un cancer de si mauvais pronostic.

Selon eux, puisque la presque totalité des cancers urothéliaux exprime la protéine nectine-4, aucun biomarqueur n'aura à être détecté et le médicament pourra être offert à tous en 3^{e} intention, repoussant ainsi les taxanes en 4^{e} intention ou plus.

Comme il en a été fait mention, l'absence de traitement chez les patients ne pouvant recevoir de chimiothérapie à base d'un sel de platine a été relevée. Les cliniciens font état d'un accès très difficile au pembrolizumab pour les patients qui ne sont pas admissibles à un sel de platine puisque la mention de contre-indications ou d'intolérance grave n'est pas inscrite dans le critère de cette immunothérapie. Étant donné la paucité des traitements disponibles pour ces patients et leur manque d'efficacité, plusieurs sont d'avis que ces patients pourraient bénéficier de l'enfortumab védotine et que le critère devrait en faire état en introduisant la notion d'une contre-indication ou d'une intolérance grave à un sel de platine ou à une immunothérapie. Certains cliniciens estiment toutefois raisonnable que les patients auxquels ce traitement serait offert aient une espérance de vie de plus de 3 mois, un statut de performance de 0 ou 1, une fonction rénale adéquate, et qu'ils ne souffrent pas de neuropathie significative ou d'autres toxicités d'intérêt, ni qu'ils soient trop frêles. De plus, selon eux, la capacité du patient à se déplacer dans un centre hospitalier pendant la durée du traitement devrait être considérée.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

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

- Le cancer urothélial est une maladie relativement fréquente et grave. Dans la majorité des cas, il s'agit de carcinomes urothéliaux de la vessie (90 %).
- Le schéma thérapeutique standard du CU la/m repose sur l'usage d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine en première intention, suivi d'une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1, puis d'une chimiothérapie à base d'une taxane.
- Il existe un besoin de traitements pouvant prolonger la vie des patients et maintenir leur qualité de vie, au profil de toxicité acceptable et au mode d'administration accommodant.
- L'efficacité des taxanes après l'usage d'un sel de platine et d'une immunothérapie est modeste et leur toxicité est significative. Il existe un besoin pour des traitements efficaces, bien tolérés et non préjudiciables à la qualité de vie des patients atteints d'un CU la/m.
- Les données d'efficacité reposent sur une étude de phase III comparative (EV-301), à répartition aléatoire de bonne qualité méthodologique.
- Les résultats de l'étude EV-301 démontrent que l'enfortumab védotine améliore de presque 4 mois la survie globale des patients atteints d'un CU la/m ayant déjà reçu un sel de platine et une immunothérapie, comparativement aux chimiothérapies standards, et réduit leur risque de décès de 30 %. Selon les cliniciens, l'ampleur du bénéfice est cliniquement importante à ce stade de la maladie.
- L'enfortumab védotine est supérieur aux chimiothérapies standards pour induire une réponse tumorale objective ou un contrôle de la maladie et il semble permettre à plus de patients de ne pas voir leur maladie progresser à 12 mois.
- L'enfortumab védotine entraîne des effets indésirables significatifs. Selon les cliniciens, sa toxicité n'est pas plus importante que celle des chimiothérapies à base d'une taxane.
- L'enfortumab védotine ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients par rapport aux chimiothérapies. Les résultats sont toutefois exploratoires.
- Les quelques patients qui ont reçu l'enfortumab védotine témoignent de leur satisfaction quant à l'efficacité du traitement. Ils mentionnent l'avoir mieux toléré que les précédents et que leur qualité de vie s'est améliorée.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'enfortumab védotine est démontrée pour le traitement du cancer urothélial localement avancé non résécable ou métastatique (CU la/m).

Motifs de la position unanime

- Les membres considèrent que les données proviennent d'une étude de bonne qualité méthodologique, malgré quelques limites.
- C'est pourquoi ils sont d'avis que l'enfortumab védotine améliore de façon cliniquement importante la survie globale des patients atteints d'un CU la/m, par rapport à une chimiothérapie à base d'une taxane, laquelle représente le traitement standard après une chimiothérapie à base d'un sel de platine et une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1.
- Bien qu'il s'agisse de résultats de nature exploratoire, les membres remarquent que l'enfortumab védotine permet à presque 3 fois plus de patients d'être sans progression 12 mois après l'instauration du traitement et à 2 fois plus de patients d'obtenir une réponse tumorale objective, par rapport aux chimiothérapies usuelles.

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

- Même si l'utilisation de l'enfortumab védotine est associée à des effets indésirables importants, ceux-ci semblent pouvoir être atténués au moyen d'une prise en charge adéquate par l'équipe traitante. De plus, sa toxicité ne semble pas plus importante que celle des chimiothérapies administrées à ce stade de la maladie. Ils sont aussi rassurés, malgré certaines incertitudes, que l'enfortumab védotine ne provoquerait pas de détérioration de la qualité de vie des patients, par rapport aux chimiothérapies.
- Les membres considèrent que l'enfortumab védotine constitue une nouvelle option thérapeutique pour les patients atteints d'un CU la/m, ayant déjà reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine et une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1.
- Bien que l'enfortumab védotine entraîne des effets indésirables significatifs, qu'il n'améliore pas la qualité de vie et qu'il implique plus de déplacements en centre hospitalier que les chimiothérapies, il répond partiellement au besoin de santé des patients puisqu'il permet de prolonger leur vie, sans en détériorer la qualité.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix soumis de l'enfortumab védotine et de ses comparateurs ainsi que de leur coût d'acquisition pour le traitement du CU la/m se trouvent dans le tableau suivant.

Coûts d'acquisition de l'enfortumab vedotine et de ses principaux comparateurs

Médicaments	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par cycle de traitement[c]
Enfortumab védotine Pd. Perf. IV. Padcev[MC]	Perfusion de 1,25 mg/kg les jours 1, 8 et 15 (cycle de 28 jours)	1 181,00 $/fiole de 20 mg 1 772,00 $/fiole de 30 mg	17 715 $
COMPARATEURS			
Docetaxel Sol. Inj. I.V. Docetaxel Injection[MC]	Perfusion de 75 mg/m² au jour 1 (cycle de 21 jours)	[redacted] $/fiole de 160 mg (10 mg/ml)	[redacted] $
Paclitaxel Sol. Inj. I.V. Versions génériques	Perfusion de 175 mg/m² sur 3 heures au jour 1 (cycle de 21 jours)	[redacted] $/fiole de 100 mg (6 mg/ml) [redacted] $/fiole de 300 mg (6 mg/ml)	[redacted] $

Pd. perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse; Sol. Inj. I.V. : Solution pour injection intraveineuse.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent des prix soumis par le fabricant ou de ceux des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (octobre 2021).

c Une utilisation parfaite des médicaments est présumée. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids ou de 1,85 m^2 de surface corporelle et inclut les pertes de médicament. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

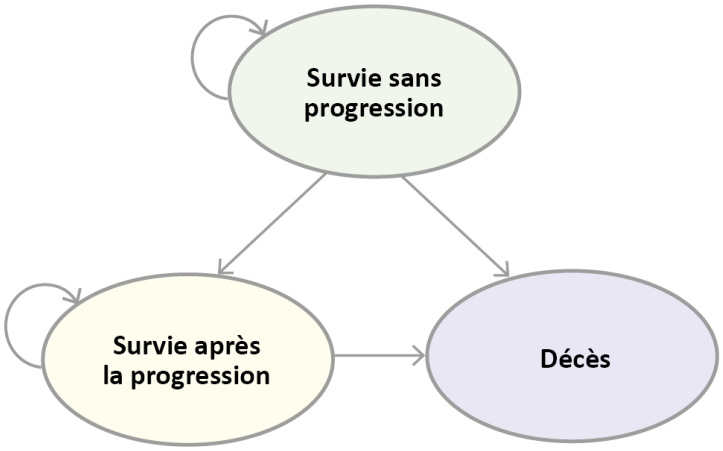
RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'enfortumab védotine comparativement aux taxanes (docetaxel et paclitaxel), pour le traitement du CU la/m chez les personnes ayant auparavant reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine et une thérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1. Cette analyse :

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

- se base sur le modèle de survie partitionnée en 3 états de santé présenté à la figure ci-dessous;

Représentation adaptée de la structure du modèle pharmacoéconomique



- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie notamment sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude EV-301 spécifiques à la comparaison effectuée. Les résultats cliniques sont extrapolés sur l'ensemble de l'horizon temporel en leur présumant une distribution paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité dérivées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire EQ-5D-5L, administré aux sujets de l'étude EV-301;
- est réalisée selon la perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition et d'administration des médicaments, les coûts associés au suivi médical ainsi que ceux associés à la prise en charge des effets indésirables. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité pour le patient et les proches aidants.

Selon le fabricant, le RCUI de l'enfortumab védotine, selon une approche déterministe, est estimé à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement aux taxanes. Selon les analyses de sensibilité effectuées, celui-ci pourrait varier de [redacted] à [redacted] $/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est respectivement de [redacted] et [redacted] %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, la structure du modèle et l'intégration des données cliniques au sein de la modélisation sont appropriées. Il a cependant relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et il a effectué des analyses avec les modifications suivantes :

- Survie globale : En s'appuyant sur les données cliniques de l'étude EV-301, le fabricant applique une distribution paramétrique de type Weibull, tant pour le groupe enfortumab védotine que pour celui des taxanes, afin d'extrapoler les données de survie sur l'horizon temporel de 10 ans. Selon l'INESSS, cette distribution génère des résultats qui semblent cliniquement plausibles. En analyses de sensibilité, une autre distribution, de type gamma, générant des résultats aussi plausibles, est plutôt retenue afin de tenir compte de l'incertitude entourant le bénéfice de survie globale.

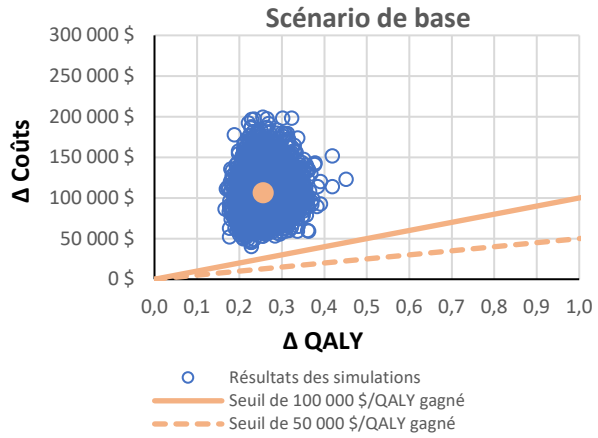
Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection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

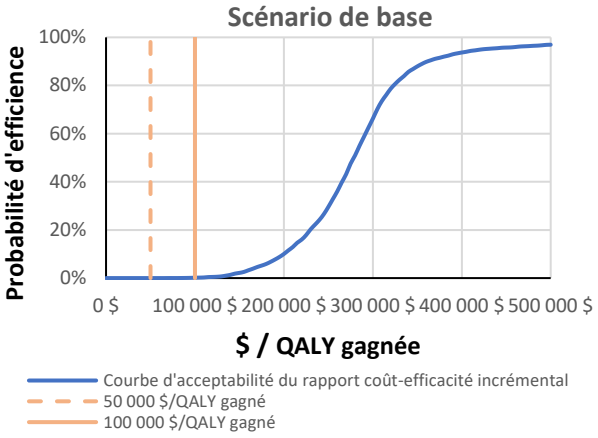
- Réduction du risque de progression ou de décès : Afin d'estimer les bénéfices cliniques à long terme de l'enfortumab védotine par rapport aux taxanes, le fabricant applique la réduction du risque de progression ou de décès spécifique au sous-groupe de patients ayant reçu le docetaxel ou le paclitaxel au sein de l'étude EV-301, laquelle a exclu les observations des patients ayant reçu de la vinflunine. Dans son analyse, l'INESSS retient plutôt la réduction correspondant à celle observée pour l'ensemble des sujets du groupe témoin puisque les analyses de sous-groupes ne montrent pas de différence significative entre les chimiothérapies utilisées. Ainsi, une réduction du risque de 38 % et de 30 % en faveur de l'enfortumab védotine est respectivement retenue en ce qui concerne la survie sans progression et la survie globale.
- Valeurs d'utilité : Le fabricant utilise des valeurs dérivées de l'étude EV-301. Pour l'état de survie sans progression, une valeur d'utilité plus élevée pour le groupe enfortumab védotine par rapport au groupe des taxanes est retenue. L'INESSS n'adhère pas à cette hypothèse puisqu'un tel avantage traduit par une différence de qualité de vie ou de préférence entre les traitements n'est pas démontré; des valeurs identiques pour l'enfortumab védotine et les taxanes sont plutôt conservées pour chaque état de santé.
- Coûts des taxanes : Selon les plus récents contrats d'achat du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour la région de Montréal (consulté en novembre 2021), des prix inférieurs à ceux retenus par le fabricant sont déboursés par les établissements de santé du Québec pour des fioles de docetaxel ou de paclitaxel. Ces prix sont plutôt conservés par l'INESSS.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'enfortumab védotine aux taxanes pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique

	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût ($)	RCUI ($/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES DÉTERMINISTES[b]				
1. Survie globale	0,42	0,34	107 834	319 829
2. Réduction du risque de progression ou de décès	0,32	0,26	104 299	399 757
3. Valeurs d'utilité	0,38	0,30	106 243	354 511
4. Coûts des taxanes	0,38	0,31	108 184	353 007
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE)[a]				
2+3+4	0,32	0,26	106 226	414 487[c]
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTE[a] : SCÉNARIO INFÉRIEUR				
1+2+3+4	0,39	0,30	113 667	377 858
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES[a]				





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

a Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs issues de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.

b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant, notamment quant au poids et à la surface corporelle des patients.

c L'utilisation de la perspective du MSSS a un effet marginal sur les résultats. Par ailleurs, le scénario de base, selon une approche déterministe, est de 417 915 $/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 414 487 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 $/QALY gagné est respectivement de 0 % et de 0,2 %. Il convient de préciser qu'aucun scénario supérieur n'a été exploré en analyse de sensibilité puisque les résultats présentés tiennent suffisamment compte de l'incertitude paramétrique.

Pour obtenir un RCUI de 50 000 et de 100 000 $/QALY gagné, un prix soumis inférieur de 98,8 % et de 85,4 %, respectivement, doit être présumé.

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

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

L'administration de l'enfortumab védotine nécessite davantage de ressources humaines que les chimiothérapies à base d'une taxane utilisées actuellement. En effet, l'enfortumab védotine est administrée une fois par semaine (jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 21 jours) en centre hospitalier, tandis que les chimiothérapies le sont une fois toutes les 3 semaines. Les répercussions sur l'utilisation des ressources est toutefois difficile à apprécier.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements* de l'enfortumab védotine pour le traitement du CU la/m chez les personnes ayant auparavant reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine et une thérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Le tableau ci-dessous présente les principales hypothèses retenues.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de cas atteints du cancer de la vessie au Québec	[redacted]	5 096
Nombre annuel de nouveaux cas de cancer de la vessie au Québec (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	3 897, 3 935 et 3 973
Proportion des cancers urothéliaux situés dans la vessie	[redacted] %	90 %
Proportion des carcinomes urothéliaux, selon le stade :		
Stades 0-I	[redacted] %	78 %
Stades II-III	[redacted] %	13 %
Stade IV	[redacted] %	9 %
Probabilité de progression annuelle, vers un stade localement avancé non résécable ou métastatique (stade IV), à partir d'un stade précoce[a]		
Stade 0	[redacted] %	2,0 %
Stades I, II ou III	[redacted] %	6,7 %
Proportion de patients recevant un traitement systémique		
De 1re intention	[redacted] %	65 % (75 %)
De 2e intention	[redacted] %	60 %
De 3e intention	[redacted] %	54 % (30 %)
Proportion de patients qui ont reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine en 1re intention	[redacted] %	90 %
Proportion de patients admissibles à un inhibiteur PD-L1/PD-1 en 1re ou en 2e intention[b]	[redacted] %	90 %
Probabilité annuelle de progression en traitement	[redacted] %	s. o.
Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)		
De 2e intention	[redacted], [redacted], et [redacted]	35, 35, et 36
De 3e intention	[redacted], [redacted], et [redacted]	87, 88, et 89
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'enfortumab védotine (sur 3 ans)		
2e intention	[redacted], [redacted] et [redacted] %	70, 80 et 90 % (±5 %)[c]
3e intention	[redacted], [redacted] et [redacted] %	
Principale provenance de ces parts de marché	[redacted] et [redacted]	Paclitaxel et docetaxel

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

COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Intégration des patients dans l'analyse	[redacted]	Progressivement
Durée moyenne de traitement		
Enfortumab védotine	[redacted] mois	Données KM de temps en traitement de l'étude EV-301
Paclitaxel	[redacted] mois	
Docetaxel	[redacted] mois	
Coût moyen par personne traitée[d]		
Enfortumab védotine	[redacted] $	104 407 $
Paclitaxel	[redacted] $	184 $
Docetaxel	[redacted] $	277 $

KM : Kaplan-Meier; PD-1 : Protéine 1 de mort cellulaire programmée; PD-L1 : Ligand de la protéine 1 de mort cellulaire programmée; s. o. Sans objet.

a Il est estimé notamment que [redacted] % des patients de stades 0-I progresseront vers un stade II-III. Il est considéré que 75 % des tumeurs des patients de stades II-III sont résécables. Parmi ceux-ci, 25 % auront une récurrence de leur maladie moins de 12 mois suivant un traitement néoadjuvant ou adjuvant avec un sel de platine.

b Les patients ayant reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine dans un contexte adjuvant peuvent recevoir un inhibiteur PD-1/PD-L1 en 1re intention dans le contexte métastatique.

c L'INESSS estime une prise de parts de marché similaire dans un contexte de 2e et 3e intentions.

d Ces coûts sont estimés selon l'hypothèse d'une intensité relative de la dose de [redacted] % pour l'enfortumab védotine, de [redacted] % pour le paclitaxel et de [redacted] % pour le docetaxel.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients engendrerait une incidence budgétaire sur 3 ans de [redacted] $ pour les établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet de cibler adéquatement la population admissible à l'enfortumab védotine. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées et a apporté un ensemble de modifications. Celles présentées ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion des cancers urothéliaux qui se situent dans la vessie : Ce paramètre est utilisé par le fabricant afin de raffiner la population admissible aux cancers de la vessie seulement. Toutefois, la source de données retenue cible déjà seulement les cancers de la vessie. Selon l'indication reconnue par Santé Canada, l'enfortumab védotine peut être utilisé pour traiter l'ensemble des carcinomes urothéliaux qui comprennent ceux situés dans la vessie, mais également les carcinomes du pelvis rénal, des uretères et de l'urètre. Ainsi, l'INESSS s'appuie plutôt sur cette proportion pour estimer le nombre de cas de l'ensemble des carcinomes urothéliaux. Cette modification augmente le nombre de patients admissibles au traitement.
- Proportion de patients admissibles à un inhibiteur PD-1/PD-L1 en 1re ou 2e intention : Selon l'avis des experts consultés par le fabricant, la proportion de patients qui recevrait le pembrolizumab, en 1re ou en 2e intention, serait de 80 %. Notons qu'en 2018, lors de son évaluation, cette proportion avait été estimée à 90 %. Selon les experts consultés, cette valeur serait toujours adéquate. Actuellement, la quasi-totalité des patients sont traités avec le pembrolizumab, à l'exception d'environ 10 % des patients qui ne pourraient le recevoir en raison de contre-indications immunologiques ou encore, d'un mauvais statut de performance. Cette modification augmente le nombre de patients admissibles au traitement.
- Proportion de patients recevant un traitement systémique de 3e intention : Dans l'analyse du fabricant, 2 hypothèses sont amenées afin de déterminer cette proportion, la proportion de patients qui progressent en cours de traitement et celle des patients admissibles à recevoir un

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

traitement subséquent. Pour l'estimer, l'INESSS retient comme seule hypothèse la proportion recevant un traitement subséquent, tirée de l'évaluation du pembrolizumab (INESSS 2018). Cette approche est jugée moins incertaine puisqu'elle permet de prendre en compte les 2 conditions énoncées plus tôt, avec moins d'hypothèses. De plus, elle recoupe l'avis des experts consultés à l'effet qu'environ la moitié des patients demeurent toujours admissibles à un traitement systémique de 3e intention. Toutefois, une analyse de sensibilité a été réalisée sur ce paramètre considérant que des données d'usage en vie réelle issues de la documentation scientifique suggèrent que cette proportion pourrait être plus faible.

- Parts de marché : Selon les experts consultés, les parts de marché attendues du fabricant sont grandement sous-estimées. En effet, le besoin de santé est grand à cette intention de traitement; il est plutôt estimé que la quasi-totalité des patients admissibles à une taxane seraient plutôt traités avec l'enfortumab védotine à la 3e année suivant son inscription. Bien que ce traitement médicamenteux comporte des effets indésirables non négligeables, ceux-ci ne sont pas considérés comme étant un frein à l'adoption du traitement puisqu'ils sont gérables et surtout contrebalancés par les bénéfices cliniques sur la survie globale, notamment. De plus, la prise de parts de marché ne devrait pas différer entre la 2e et la 3e intention. Les raisons pour lesquelles l'enfortumab védotine ne serait pas prescrit seraient la présence de neuropathie périphérique, un statut de performance défavorable ou un diabète non maîtrisé. Ces contre-indications seraient présentes chez environ 5 à 10 % des patients selon les experts consultés. Cette modification augmente l'impact budgétaire net.
- Coûts de traitement : Pour l'estimer, le fabricant approxime la durée moyenne de traitement au moyen de la durée médiane de survie sans progression de l'étude EV-301. Pour estimer un coût moyen, l'INESSS s'est plutôt appuyé sur les données spécifiques de temps en traitement de l'étude EV-301. Cette modification augmente l'impact budgétaire. De plus, le fabricant considère que l'ensemble des patients amorcent leur traitement au premier jour de l'année. L'INESSS préconise plutôt une intégration graduelle des patients dans son analyse. Ces dernières modifications augmentent l'impact budgétaire.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Padcev[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique chez les personnes ayant auparavant reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine et une thérapie ciblant le PD-1 ou PD-L1 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	5 419 765 $	9 480 560 $	11 121 744 $	26 022 069 $
Nombre de personnes	86	135	159	297[a]
IMPACT NET				
Établissements	5 407 634 $	9 462 923 $	11 101 620 $	25 972 177 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[b]		13 372 539 $
		Scénario supérieur[c]		38 411 534 $

PD-1 : Protéine de mort cellulaire programmée-1; PD-L1 : Ligand de la protéine de mort cellulaire programmée-1.

a Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction absolue de 5 % des parts de marché de l'enfortumab védotine (65, 75 et 85 %) et d'une proportion plus faible de patients traités à la suite d'un inhibiteur PD-L1/PD-1 (30 %).

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation absolue de 5 % des parts de marché de l'enfortumab védotine (75, 85 et 95 %) et d'une proportion plus élevée de patients admissibles à un traitement de première intention (50 %) et de patients opérables (50 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 26 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'enfortumab védotine. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 297 patients seraient traités.

À partir de l'analyse pharmacoéconomique, il a été établi qu'un prix soumis inférieur de 98,8 et de 85,4 %, permettant d'atteindre un RCUI de 50 000 et de 100 000 $/QALY gagné respectivement. Lorsque ces pourcentages sont appliqués aux estimations budgétaires, il ressort que des coûts additionnels respectifs de l'ordre de 262 373 et de 3 749 330 $ seraient plutôt présumés sur le budget des établissements de santé.

En février 2022, le ministre a ajouté une indication reconnue à l'avelumab sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Son remboursement a pour conséquence de devancer d'une intention de traitement le recours à l'enfortumab védotine chez certains patients répondant à une chimiothérapie à base d'un sel de platine. De fait, l'incidence budgétaire anticipée pourrait être supérieure à celle calculée.

Incidence budgétaire de l'inscription de Padcev[MC] traduite en autres ressources médicales

L'inscription de l'enfortumab védotine représente un coût important pour le système de santé québécois, estimé à 26 M$ pour le traitement de 297 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts sur 3 ans et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements de santé ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. Le remboursement de ce médicament pourrait leur imposer un fardeau économique difficile à gérer.

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

Coûts en soins de santé équivalant à 25 972 177 $ sur 3 ans (INESSS)

Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	85 $/heure	305 555 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	84 400 $/place	308 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $/lit	346 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	256 $/jour	101 454 jours

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Il existe un besoin pour des traitements plus efficaces, bien tolérés et non préjudiciables à la qualité de vie des patients atteints d'un CU la/m, ayant déjà reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine et une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1.
- Les données démontrent que l'enfortumab védotine améliore d'environ 4 mois la survie globale des patients atteints d'un CU la/m ayant déjà reçu un sel de platine et une immunothérapie, comparativement aux chimiothérapies standards. Les résultats des autres paramètres d'efficacité vont dans le même sens que ceux obtenus pour la survie globale.
- La toxicité de l'enfortumab védotine est acceptable et il ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients, par rapport aux chimiothérapies usuelles.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût d'acquisition mensuel de l'enfortumab védotine est de 17 715 $. Il est supérieur à celui du docetaxel (47 $) ou du paclitaxel (29 $).
- Une analyse coût-utilité comparant l'enfortumab védotine aux taxanes a été retenue pour évaluer l'efficience du traitement. Le ratio coût-utilité incrémentale probabiliste pour le scénario de base est de 414 487 $/QALY gagné, et ce, pour des coûts et des années de vie pondérée par la qualité de vie différentiels de 106 226 $ et 0,26 QALY (environ 4 mois), respectivement.
- Un ratio coût-utilité incrémentale de 50 000 et de 100 000 $/QALY gagné est obtenu en supposant un prix inférieur de 98,8 % et de 85,4 %, respectivement.

Conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux

- Des coûts additionnels de 26 M$ pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les 3 premières années suivant l'inscription de l'enfortumab védotine. Ces estimations reposent sur l'hypothèse que 297 patients seraient traités avec l'enfortumab védotine.
- L'incertitude associée à certains paramètres, tels que la proportion de patients recevant un traitement systémique, selon l'intention de traitement et les parts de marché, est explorée en analyses de sensibilité. Selon ces analyses, les coûts additionnels qui pourraient s'ajouter au budget des établissements varient entre 13 et 38 M$.

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

- En raison de son schéma d'administration, l'inscription de l'enfortumab védotine peut avoir un effet sur l'utilisation des ressources organisationnelles qu'il est difficile d'apprécier.

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 Padcev[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique (CU la/m), 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'ampleur de l'amélioration de la survie globale provoquée par l'enfortumab védotine ainsi que celles du pourcentage de patients atteints d'un CU la/m obtenant une réponse tumorale objective ou un contrôle de la maladie, par rapport aux traitements standards administrés après une chimiothérapie à base d'un sel de platine et une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1, sont jugées cliniquement importantes par les membres.
- Le profil d'innocuité de l'enfortumab védotine est considéré comme acceptable. Les effets indésirables qu'il provoque entraînent un fardeau comparable à ceux causés par les chimiothérapies administrées de façon usuelle à ce stade de la maladie.
- Bien que l'enfortumab védotine soit plus efficace que les chimiothérapies, sa toxicité comparable à ces dernières et sa fréquence d'administration nécessitant plus de déplacements en centre hospitalier font en sorte qu'il ne répond que partiellement au besoin de santé des patients à ce stade de la maladie.
- Comparativement aux taxanes, le ratio coût-utilité incrémentale de l'enfortumab védotine est jugé très élevé et son estimation, incertaine, en fait une option non efficiente.
- Son usage engendrerait des coûts de l'ordre de 26 M$ sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années, et ce, pour le traitement de 297 patients.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'enfortumab védotine pour le traitement du CU la/m constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Babjuk M, Burger M, Capoun O, et coll.** European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and carcinoma in situ). Eur Urol 2021:S0302-2838(21)01978-3.
- **Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et coll.** Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017;376(11):1015-26.
- **Bersanelli M, Buti S, Cortellini A, et coll.** Clinical outcomes of patients with metastatic urothelial carcinoma after progression to immune checkpoint inhibitors: a retrospective analysis by the Meet-Uro Group (Meet-URO 1 Study). Clin Med Insights Oncol 2021;15:11795549211021667.
- **Chism DD**. Urothelial carcinoma of the bladder and the rise of immunotherapy. J Natl Compr Canc Netw 2017;15(10):1277-84.

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

- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2021. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2021.
- **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.
- **Deininger S, Törzsök P, Oswald D, et coll.** Current systemic treatment options in metastatic urothelial carcinoma after progression on checkpoint inhibition therapy-a systemic review combined with single-group meta-analysis of three studies testing enfortumab vedotin. Cancers (Basel) 2021;13(13):3206.
- **Ghatalia P, Plimack ER.** Integration of immunotherapy into the treatment of advanced urothelial carcinoma. J Natl Compr Canc Netw 2020;18(3):355-61.
- **Gómez de Liaño Lista A, van Dijk N, de Velasco Oria de Rueda G, et coll.** Clinical outcome after progressing to frontline and second-line Anti-PD-1/PD-L1 in advanced urothelial cancer. Eur Urol 2020;77(2):269-76.
- **Gravis G, Billon E, Baldini C, et coll.** Unexpected response to cisplatin rechallenge after immune checkpoint inhibitors in patients with metastatic urothelial carcinoma refractory to platinum regimen. Eur J Cancer 2018;104:236-38.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Bavencio[MC] – Cancer urothélial. Québec. Qc : INESSS; 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2021/Bavencio_2021_02.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Keytruda[MC] – Cancer urothélial. Québec. Qc : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2018/Keytruda_2018_03.pdf
- **Mamtani R, Rosenberg JE, Powles T, et coll.** Quality of life, functionning, and symptoms in patients with previously treated locally advanced metastatic urothelial carcinoma from EV-301: A randomized phase 3 trial of enfortumab vedotin vs chemotherapy [Abstract 4539]. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2021; 4 au 8 juin; virtuel.
- **National Cancer Institute (NCI).** SEER Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. Bethesda (MD), USA 2021. Disponible à : https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html.
- **Powles T, Park SH, Voog E, et coll.** Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020;383(13):1218-30.
- **Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et coll.** Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med2021;384(12):1125-35.
- **Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, et coll.** Bladder cancer, version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15(10):1240-67.
- **Warren M, Kolinsky M, Canil CM, et coll.** Canadian Urological Association/Genitourinary Medical Oncologists of Canada consensus statement: Management of unresectable locally advanced and metastatic urothelial carcinoma. Can Urol Assoc J 2019;13(10):318-27.
- **Yu SS, Dorff TB, Ballas LK, et coll.** Immunotherapy in urothelial cancer, part 1: T-cell checkpoint inhibition in advanced or metastatic disease. Clin Adv Hematol Oncol 2017;15(6):466-77.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

PHESGO[MC]

Cancer du sein métastatique

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Phesgo
Dénomination commune : Pertuzumab/trastuzumab
Fabricant : Roche
Forme : Solution injectable sous-cutanée
Teneurs : 80 mg – 40 mg/ml (15 ml), 60 mg – 60 mg/ml (10 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Phesgo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (*human epidermal growth factor receptor-2*, HER2), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- en association avec une taxane, pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui vise sélectivement le HER2. Le pertuzumab est également un anticorps monoclonal humanisé qui antagonise l'activité du HER2 en ciblant certaines régions de son domaine extracellulaire. Il possède un mode d'action distinct et complémentaire à celui du trastuzumab sur ce récepteur, entraînant l'arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose. Phesgo[MC] est une formulation combinée de doses fixes de pertuzumab et de trastuzumab pour administration sous-cutanée (PT-S.C.). La dose d'attaque est injectée sur une durée approximative de 8 minutes, puis les doses suivantes sont administrées sur une durée d'environ 5 minutes. La formulation contient une hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20), qui accroît la dispersion du pertuzumab et du trastuzumab en agissant localement et de façon transitoire dans la zone d'injection. Cela permet l'injection de volumes de 15 ml ou de 10 ml en une seule injection en ce qui concerne la dose d'attaque et les doses d'entretien, respectivement. Phesgo[MC] est indiqué :

- « en association avec une chimiothérapie pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce surexprimant HER2 avec atteinte des ganglions lymphatiques et/ou à récepteurs hormonaux négatifs. »
- « en association avec le docetaxel pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 n'ayant jamais reçu d'agent anti-HER2 ni de chimiothérapie pour traiter des métastases. »

La forme pour administration intraveineuse (I.V.) de pertuzumab et de trastuzumab (PT-I.V.), soit l'emballage combiné de Perjeta[MC] et Herceptin[MC], est inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*, en association avec une taxane pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique (INESSS 2015). Une recommandation a également été transmise au ministre pour l'inscription de Perjeta[MC], en association avec le trastuzumab et une taxane pour le traitement néoadjuvant du cancer du sein au stade précoce, localement avancé ou inflammatoire, selon certaines conditions (INESSS 2021); le ministre a sursis à sa décision. Les biosimilaires du trastuzumab (Herzuma[MC], Trazimera[MC], Kanjinti[MC], Ogivri[MC]) sont quant à eux inscrits pour le traitement du cancer du sein invasif précoce et métastatique surexprimant le récepteur HER2.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Phesgo[MC] par l'INESSS. Le fabricant demande l'inscription de la formulation combinée PT-S.C.pour le traitement du cancer du sein métastatique, à la même indication reconnue que celle en vigueur pour la formulation combinée PT-I.V.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Le cancer du sein HER2+ métastatique est généralement incurable et son traitement, à visée palliative, a pour objectif de réduire les symptômes liés à la maladie, de retarder la progression du cancer et de prolonger la survie. Actuellement, le traitement de première intention au stade métastatique repose sur l'association pertuzumab/trastuzumab/chimiothérapie. Le besoin de santé est donc en ce moment comblé par le PT-I.V., qui s'administre sur une durée de 60 minutes (pertuzumab) et de 90 minutes (trastuzumab) pour ce qui est des doses initiales, suivi de 60 et de 30 minutes quant aux doses d'entretien,

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

respectivement. Il existe cependant toujours un besoin de nouveaux traitements plus efficaces ayant un profil d'innocuité plus favorable. De plus, des options dont le mode d'administration serait facilité permettraient de réduire le fardeau lié aux traitements et de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie des patients.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude FeDeriCa (Tan 2021) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une étude portant sur les préférences des patients (O'Shaughnessy 2021) a également été considérée.

Étude FeDeriCa

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui repose sur un devis de non-infériorité. Il vise à comparer les doses fixes de PT-S.C. aux doses usuelles de PT-I.V., pour ce qui est de la pharmacocinétique, de l'efficacité et de l'innocuité. L'étude a été réalisée sur 500 patients atteints d'un cancer du sein surexprimant le HER (HER2+) aux stades précoce, localement avancé ou inflammatoire (stades II à IIIC), dans un contexte de thérapie néoadjuvante/adjuvante. Pour être admises, les personnes atteintes devaient également présenter une tumeur de plus de 2 cm ou une atteinte ganglionnaire, un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1 et une fraction d'éjection du ventricule gauche supérieure ou égale à 55 %. Les sujets recevaient, en traitement néoadjuvant, 8 cycles de chimiothérapie. Les investigateurs pouvaient choisir entre 2 protocoles, tous les 2 combinant notamment une anthracycline et une taxane de façon séquentielle. Les sujets étaient ensuite répartis en 2 groupes pour recevoir, en association avec la taxane (paclitaxel ou docétaxel), l'un des 2 traitements suivants :

- PT-S.C. (n = 248) : doses d'attaque de 1 200 mg de pertuzumab et de 600 mg de trastuzumab, suivies de doses de maintien de 600 mg de pertuzumab et de 600 mg de trastuzumab.
- PT-I.V. (n = 252) : doses d'attaque de 840 mg de pertuzumab et de 8 mg/kg de trastuzumab, suivies de doses de maintien de 420 mg de pertuzumab et de 6 mg/kg de trastuzumab.

Le PT-S.C. ou le PT-I.V. étaient administrés toutes les 3 semaines pendant 4 cycles (cycles 5 à 8 du traitement néoadjuvant), suivis d'une chirurgie. Après cette dernière, les sujets des 2 groupes poursuivaient le PT-S.C. ou le PT-I.V. en traitement adjuvant pendant une période totale d'un an, qui comprenait les 4 cycles en néoadjuvant. Les sujets du groupe PT-I.V. pouvaient choisir de poursuivre avec la formulation I.V. ou S.C., alors que ceux du groupe PT-S.C. poursuivaient avec la même formulation. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, l'administration du PT-S.C. ou du PT-I.V. pouvait être interrompue.

Le paramètre d'évaluation principal est la concentration sérique minimale (C_{min}) du pertuzumab mesurée avant l'administration de la dose du cycle 8. Le paramètre secondaire clé est la C_{min} du trastuzumab, mesurée au même moment. La non-infériorité pour ces paramètres est atteinte si la borne inférieure de chaque intervalle de confiance à 90 % (IC90 %) des ratios des moyennes géométriques des C_{min} est supérieure ou égale à 0,8. Parmi les autres paramètres secondaires, notons la réponse pathologique complète (RPC), évaluée par les investigateurs. La RPC se définie comme l'absence de cellules tumorales invasives au sein et aux ganglions. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), le paramètre principal et le paramètre secondaire clé ont été testés selon une approche hiérarchisée en utilisant un seuil de signification unilatéral à 5 %. En l'absence d'ajustement relatif à la multiplicité des

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

analyses, tous les autres paramètres sont considérés comme exploratoires. Le tableau qui suit fait état des principaux résultats, selon l'analyse *per protocole* et obtenus à la fin du traitement néoadjuvant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude FeDeriCa (Tan 2021)

Paramètre d'évaluation	PT-S.C. (n = 206)	PT-I.V. (n = 203)	Ratio des moyennes géométriques (IC90 %)
PARAMÈTRE PHARMACOCINÉTIQUE[a]			
Moyenne géométrique C_{min} pertuzumab (µg/ml)[b]	88,7	72,4	1,22 (1,14 à 1,31)[c]
Moyenne géométrique, C_{min} du trastuzumab (µg/ml)	57,5	43,2	1,33 (1,24 à 1,43)[c]
Moyenne géométrique du pertuzumab, $ASC_{0\text{-}21jours}$ (µg·jour/ml)[d]	2 440	2 440	1,00 (0,96 à 1,05)
Moyenne géométrique du trastuzumab, $ASC_{0\text{-}21jours}$ (µg·jour/ml)[d]	1 700	1 640	1,04 (0,99 à 1,09)
PARAMÈTRE D'EFFICACITÉ[e]			
	PT-S.C. (n = 248)	**PT-I.V. (n = 252)**	**Différence (IC95 %)**
Réponse pathologique complète[d,f,g]	59,7 %	59,5 %	0,15 % (-8,67 à 8,97)[h]

$ASC_{0\text{-}21jours}$: Aire sous la courbe des jours 0 à 21; C_{min} : Concentration sérique minimale; IC : Intervalle de confiance; PT-S.C. : Pertuzumab/trastuzumab pour administration sous-cutanée; PT-I.V. : Pertuzumab/trastuzumab pour administration intraveineuse.

a Mesuré sur la population *per protocole.*
b C_{min} mesurée avant l'administration de la dose du cycle 8.
c La non-infériorité est atteinte si la borne inférieure de l'IC90 % est supérieure ou égale à 0,8.
d Paramètre exploratoire en l'absence d'ajustement de la multiplicité des analyses.
e Mesuré sur la population en intention de traiter.
f Résultats exprimés en proportion de patient.
g La réponse pathologique complète correspond à l'absence de cellules tumorales invasives dans les tissus peropératoires du sein et les ganglions; elle est évaluée par les investigateurs.
h La non-infériorité est atteinte si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure ou égale à -12,5.

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

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique qui inclut un nombre important de sujets.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Cet essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les paramètres subjectifs, tels que la réponse pathologique complète et l'innocuité.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents comme le statut des récepteurs hormonaux, le stade du cancer et le schéma de chimiothérapie. Une stratification selon le poids corporel aurait également pu être pertinente en raison de l'administration à dose fixe du trastuzumab.
- Le paramètre d'évaluation principal et le paramètre d'évaluation secondaire clés ont été jugés adéquats pour évaluer la non-infériorité pharmacocinétique du PT-S.C. puisqu'ils représentent la saturation du HER2 à l'état d'équilibre. La marge de non-infériorité définie pour ces paramètres est standard. Le paramètre d'efficacité, la RPC, est également considéré comme pertinent, puisqu'il correspond à l'objectif du traitement néoadjuvant.
- L'évaluation des paramètres pharmacocinétiques a été réalisée à partir de la population *per protocole*, ce qui est adéquat. Toutefois, un nombre important de sujets ont été exclus de l'analyse

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

per protocole dans les 2 groupes, principalement en raison de l'absence de prélèvement avant le cycle 8 ou de déviations du protocole. Des analyses de sensibilité sur l'ensemble de la cohorte ayant eu un prélèvement précédant le cycle 8 n'ont pas été réalisées, ce qui aurait été de mise dans une étude de non-infériorité.

- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation pharmacocinétiques. Toutefois, aucune hypothèse concernant l'efficacité différentielle du PT-S.C. par rapport au PT-I.V. n'est testée sur le plan statistique.
- La durée du suivi est suffisante pour apprécier les paramètres clés. Cependant, elle est considérablement plus courte que la durée de traitement attendue au stade métastatique.

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

- Le comparateur est jugé pertinent. La valeur thérapeutique de l'association PT-I.V./chimiothérapie en traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2+ a récemment été reconnue (INESSS 2021) et ce traitement est déjà utilisé par certains cliniciens au Québec. Il s'agit également du standard de traitement en première intention au stade métastatique.
- L'étude est toutefois menée en contexte de traitement néoadjuvant, ce qui ne correspond pas à l'indication demandée à l'INESSS. Ce point est d'ailleurs abordé plus en détails dans une section ultérieure.

Les résultats montrent que la borne inférieure de l'IC90 % du ratio des moyennes géométriques pour les C_{min} du pertuzumab et du trastuzumab satisfait au critère de non-infériorité prédéfini. Le ratio des moyennes géométriques pour l'aire sous la courbe montre que l'exposition ne diffère pas de façon significative entre les 2 formulations, à la fois relativement au pertuzumab et au trastuzumab. Pour ce qui est de l'efficacité, la proportion de sujets ayant obtenu une RPC varie très peu entre les 2 groupes; ces résultats laissent présumer que l'efficacité du PT-S.C. et du PT-I.V. est comparable. La borne inférieure de l'IC95 % de la différence du taux de RPC observé entre les traitements satisfait également au critère de non-infériorité établi. Cependant, en l'absence d'analyse statistique, ces données demeurent exploratoires et aucune conclusion formelle ne peut être tirée. Néanmoins, l'INESSS a constaté que les taux de RPC obtenus avec le PT-S.C. et le PT-I.V. sont du même ordre de grandeur que ceux historiquement observés dans des essais cliniques menés en contexte néoadjuvant comprenant une chimiothérapie à base d'anthracycline et l'association pertuzumab/trastuzumab (Swain 2018, Schneeweiss 2013), de même que dans certaines études rétrospectives (Spring 2018, Murthy 2018, Diaz-Redondo 2019). Bien que de telles comparaisons entraînent d'importantes limites, les résultats observés rassurent l'INESSS quant à l'efficacité du PT-S.C. en contexte néoadjuvant.

Innocuité

En ce qui a trait à l'innocuité, la fréquence des effets indésirables de tous grades, de grade 3 ou plus et la fréquence des effets indésirables cardiaques sont globalement comparables entre les deux formulations. Les effets indésirables de tous grades les plus souvent rapportés sont l'alopécie, les nausées, la diarrhée et l'anémie. Les réactions liées au site d'injection étaient plus fréquentes dans le groupe PT-S.C. en comparaison au groupe PT-I.V. (13 % contre 1 %), tous de grade 1 ou 2. En revanche, les réactions liées à l'infusion étaient présentes chez 13 % des sujets du groupe PT-I.V. contre 4 % pour ce qui est du groupe PT-S.C. Par ailleurs, le fabricant a fourni des données supplémentaires sur l'innocuité, comprenant un suivi additionnel de 120 jours en traitement adjuvant. Aucun signal de toxicité nouvelle ou différentielle n'y est

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

rapporté. En somme, le profil d'innocuité du PT-S.C. est jugé globalement comparable à celui du PT-I.V. En l'absence d'évaluation portant sur la qualité de vie, aucune conclusion ne peut être tirée à cet effet.

Préférence des patients quant à la voie d'administration

L'étude PHranceSCa est une étude de phase II multicentrique, à devis ouvert et à répartition aléatoire avec permutation, qui vise à évaluer la préférence des patients entre le PT-S.C. et le PT-I.V. L'étude a été réalisée sur 160 personnes atteintes d'un cancer du sein HER2+ au stade précoce, localement avancé ou inflammatoire, en contexte de traitement adjuvant. Les sujets étaient répartis en 2 groupes pour recevoir le PT-I.V. ou le PT-S.C. pendant 3 cycles, puis une permutation était effectuée pour les 3 cycles suivants. Les patients pouvaient ensuite choisir le mode d'administration qu'ils préféraient pour compléter leur traitement adjuvant, pendant un total de 18 cycles. Aucune chimiothérapie n'était administrée de façon concomitante. Le paramètre d'évaluation principal est la préférence des sujets, évaluée par le *Patient Preference Questionnaire*. Parmi les paramètres secondaires, notons la qualité de vie, mesurée par le questionnaire validé *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire Core 30 items* (EORTC QLQ-C30), ainsi que l'innocuité. Les résultats de cette étude montrent que 85 % des patients ont préféré la formulation PT-S.C. comparativement au PT-I.V., principalement en raison de la durée plus courte et du confort accru de l'administration. Cette préférence est corroborée par le fait que 87 % des sujets ont choisi de poursuivre leur traitement adjuvant avec le PT-S.C. Quant à la qualité de vie, le changement par rapport au score initial dans l'échelle de qualité de vie globale est faible et comparable entre les deux groupes. En ce qui concerne l'innocuité, celle-ci était globalement comparable dans les 2 groupes, hormis les réactions au site d'injection, plus fréquentes dans le groupe PT-S.C. Ainsi, bien que l'on puisse observer une certaine préférence des patients pour le PT-S.C., aucune conclusion formelle ne peut être tirée de cette étude. En effet, certaines limites ont été soulevées, comme le devis ouvert de l'étude, la nature descriptive de l'analyse et le fait que les sujets ne recevaient pas de chimiothérapie de façon concomitante. L'extrapolation de ces résultats à une autre situation clinique, par exemple lorsqu'une chimiothérapie doit également être administrée, est incertaine.

Extrapolation des données au contexte de traitement métastatique

Aucune étude comparant la pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité du PT-S.C. à celles du PT-I.V. dans un contexte de cancer du sein métastatique n'est disponible. En l'absence de telles données, certains arguments appuient l'extrapolation des résultats de l'étude FeDeriCa, obtenus en contexte néoadjuvant du cancer du sein HER2+, au contexte métastatique :

- La valeur thérapeutique de l'association PT-I.V./chimiothérapie a été reconnue dans le traitement néoadjuvant (INESSS 2021) ainsi qu'en traitement de première intention au stade métastatique (INESSS 2015) du cancer du sein surexprimant le HER2. L'efficacité et l'innocuité de cette association ont été établies dans plusieurs études de phase II ou III, et des données avec un suivi à long terme sont disponibles.
- Les anticorps contenus dans les formulations de PT-S.C. et de PT-I.V. sont les mêmes; ils exercent leur effet thérapeutique par le même mécanisme d'action. Le rôle de la surexpression du HER2 est vraisemblablement le même à tous les stades de la maladie.
- Il n'est pas attendu que les C_{min} du pertuzumab et du trastuzumab diffèrent selon l'intention de traitement où ils sont administrés. Dans les études pivots APHINITY (stade précoce) et CLEOPATRA (stade métastatique), les C_{min} du pertuzumab I.V. étaient d'ailleurs comparables (Kirschbrown 2019). Considérant que les C_{min} du PT-S.C. sont non inférieurs aux C_{min} du PT-I.V. et

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

qu'ils reflètent la saturation du HER2, cela se traduit vraisemblablement par un degré d'efficacité comparable, et ce, quel que soit le stade de la maladie.

- Lors de l'évaluation de Herceptin[MC] SC (INESSS 2019), l'INESSS avait jugé hasardeux d'extrapoler les résultats de l'étude HannaH, menée en contexte néoadjuvant, au contexte métastatique. Néanmoins, depuis cet avis, l'essai de phase IIIb MetapHER (Kuemmel 2021) et des données de vies réelles ont été publiés, appuyant l'efficacité et l'innocuité de Herceptin[MC] SC, autant aux stades précoces qu'au stade métastatique. Ces nouvelles données rassurent l'INESSS quant à l'utilisation du trastuzumab S.C. au stade métastatique, et appuient l'hypothèse voulant que l'efficacité et l'innocuité du pertuzumab S.C. soient également maintenues dans ce contexte.
- Concernant l'innocuité, même si les patients traités au moyen de la bithérapie anti-HER2 au stade métastatique le seront pour une durée substantiellement plus longue que dans l'étude FeDeriCa, une toxicité différente ou nouvelle n'est pas attendue dans ce contexte.

Finalement, à la lumière de ces éléments, l'INESSS juge qu'il est raisonnable d'extrapoler les résultats de l'étude FeDeriCa au contexte métastatique.

Perspective du patient
Au cours de l'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de patient ou de groupes de patients.

Perspective du clinicien
Au cours de cette évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés, concernant l'extrapolation des résultats de l'étude FeDeriCa au contexte métastatique. Les cliniciens se disent à l'aise avec cette extrapolation. Ils conviennent tout de même que la durée de suivi de l'étude FeDeriCa est significativement plus courte que la durée de traitement attendu au stade métastatique et qu'il aurait été intéressant de bénéficier de données qui disposent d'une durée de suivi à plus long terme. Malgré cela, les cliniciens jugent rassurant le fait que de plus en plus de données appuient l'efficacité de la formulation S.C. du trastuzumab. Il est donc plausible de penser que cette efficacité avérée avec la forme S.C. se transpose également pour le pertuzumab. Par ailleurs, les cliniciens se disent généralement plus à l'aise d'extrapoler des résultats obtenus en contexte curatif vers le contexte palliatif.

En conclusion, à la lumière des savoirs mobilisés, l'INESSS reconnaît que la valeur thérapeutique du PT-S.C. pour le traitement du cancer du sein métastatique est démontrée. Les motifs de sa reconnaissance sont les suivants :

- L'étude de phase III FeDeriCa, de bonne qualité méthodologique, démontre la non-infériorité du PT-S.C. comparativement au PT-I.V. sur le plan pharmacocinétique, lorsque celui-ci est administré en traitement néoadjuvant.
- La proportion de sujets ayant obtenu une RPC dans le groupe PT-S.C. est jugée comparable à celle obtenue dans le groupe PT-I.V. Bien que ce paramètre soit exploratoire, le fait que les taux de RPC dans les 2 groupes sont semblables à ceux atteints avec le PT-I.V. dans d'autres études menées en traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2+ est rassurant.
- Le profil d'innocuité est jugé globalement similaire entre les deux formulations. Aucun nouveau signal de toxicité ou de toxicité différentielle n'est associé au PT-S.C. par rapport au PT-I.V.
- L'extrapolation des données obtenues en contexte néoadjuvant au stade métastatique est considérée comme raisonnable.

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

- Le PT-S.C. constitue une option de traitement supplémentaire qui permettrait d'alléger le fardeau des patients en diminuant le temps requis pour son administration. Le PT-S.C. comblerait ainsi un certain besoin de santé.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de Phesgo[MC] et de son comparateur ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+ se trouvent dans le tableau suivant.

Coûts d'acquisition de Phesgo[MC] et de son comparateur

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût d'acquisition du traitement par cycle de 21 jours
Pertuzumab/trastuzumab Sol Inj. S.C. Phesgo[MC]	1 200 mg/600 mg de pertuzumab/trastuzumab (cycle 1), puis 600 mg/600 mg (cycles subséquents) (cycles de 21 jours)	[redacted] $/fiole de 1200 mg/600 mg (20 ml) [redacted] $/fiole de 600 mg/600 mg (15 ml)	Cycle 1 : [redacted] $ Cycles subséquents: [redacted] $
COMPARATEUR			
Pertuzumab (P) Sol. Perf. I.V. + Trastuzumab (T) Pd. Perf. I.V. Emballage combiné Perjeta[MC]-Herceptin[MC]	(P) : 840 mg (cycle 1), puis 420 mg (cycles subséquents) + (T) : 8 mg/kg (cycle 1) puis 6 mg/kg (cycles subséquents) (cycles de 21 jours)	[redacted] $/emballage combiné (fiole de 420 mg de pertuzumab + fiole de 440 mg de trastuzumab)	Cycle 1 : [redacted] $[c] Cycles subséquents : [redacted] $

Pd. Perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse; Sol Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

a Selon la posologie recommandée dans la monographie du produit ou l'usage clinique courant d'après le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ). Le traitement est administré en association avec une taxane.

b Ces prix proviennent de ceux soumis par le fabricant ou des contrats du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) pour les établissements de santé de la région de Montréal (janvier 2022).

c Ce coût est calculé pour une personne ayant un poids corporel de 69 kg et inclut les pertes de médicament.

À titre informatif, certains biosimilaires de trastuzumab ont fait l'objet de recommandations d'inscription par l'INESSS pour cette indication reconnue, sous la condition d'inscrire Perjeta[MC]. Le prix d'une fiole de 440 mg de trastuzumab est de 1 417,19 $, tandis que celui d'une fiole de Perjeta[MC] est d'environ [redacted] $. La combinaison de ces produits comporte un coût de [redacted] $, soit inférieur à celui d'acquisition de l'emballage combiné Perjeta[MC] et de Herceptin[MC].

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer le PT-S.C. au PT-I.V., tous deux en association avec une taxane, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+. Le

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

fabricant estime que, sur un horizon temporel de 18 mois, le PT-S.C. a un coût de traitement inférieur à celui du PT-I.V. de [redacted] et de [redacted] $ pour les doses d'attaque et d'entretien, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre le PT-S.C. et le PT-I.V., l'analyse de minimisation des coûts est justifiée. Quelques modifications ont toutefois été apportées à l'analyse précitée. L'INESSS a retenu un poids corporel moyen de 69 kg, par convention, et les temps d'administration des médicaments et d'observation des patients considérés sont estimés à partir des données de la monographie et de celles de la pratique clinique selon le Groupe d'étude en oncologie du Québec, respectivement. Pour le PT-S.C., un temps de préparation d'environ 5 minutes, une durée d'administration de 8 et de 5 minutes ainsi qu'une durée d'observation de 30 et de 15 minutes, respectivement, pour ce qui est des traitements d'attaque et d'entretien, sont présumés. En ce qui concerne le PT-I.V., un temps de préparation d'environ 15 minutes, une durée d'administration de 2,5 et de 1,5 heures ainsi qu'une durée d'observation de 60 et de 30 minutes (pertuzumab), puis de 60 et de 30 minutes (trastuzumab), respectivement, pour les traitements d'attaque et d'entretien, sont plutôt supposés. Enfin, en regard du calcul des pertes de productivité, un taux d'emploi de 61,1 % et une rémunération horaire moyenne de 28,81 $ (ISQ2 022a, ISQ 2 022b) sont présumés.

Résultat de l'analyse de minimisation des coûts comparant le PT-S.C. au PT-I.V. pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+ (INESSS)

Médicament	Coût de traitement par cycle	ΔCoût par cycle[a]
PT-S.C.	(cycle 1 et cycles subséquents)	
Acquisition du médicament		
Phesgo[MC]	[redacted] et [redacted] $	
Préparation, administration et surveillance	29 et 18 $	Cycle 1 :
Pertes de productivité	13 et 7 $	[redacted] $
Total (perspective MSSS)	[redacted] et [redacted] $	
Total (perspective sociétale)	[redacted] et [redacted] $	Cycles subséquents :
PT-I.V.	(Cycle 1 et cycles subséquents)	[redacted] $
Acquisition du médicament		
Perjeta[MC] et Herceptin[MC]	[redacted] et [redacted] $	
Préparation, administration et surveillance	180 et 108 $	
Pertes de productivité	84 et 48 $	
Total (perspective MSSS)	[redacted] et [redacted] $	
Total (perspective sociétale)	[redacted] et [redacted] $	

ΔCoût : Différence de coût; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; PT-I.V. : Pertuzumab/trastuzumab pour administration intraveineuse;PT-S.C. : Pertuzumab/trastuzumab pour administration sous-cutanée.

a Selon la perspective sociétale.

Il en ressort de cette analyse que le coût du traitement par le PT-S.C. est inférieur de [redacted] % et de [redacted] % de celui du PT-I.V., pour le premier cycle et les cycles subséquents, respectivement. Cette différence de coût en faveur du PT-S.C. est accentuée pour les patients de plus de 70 kg. Notons toutefois qu'en ce qui a trait aux patients d'un poids de moins de 55 kg, le coût de traitement d'attaque avec le PT-S.C. est plus élevé (6 %) que celui du PT-I.V. Rappelons que l'INESSS avait jugé l'emballage combiné de Perjeta[MC] et Herceptin[MC] non efficient lors de son évaluation (INESSS 2015) et a fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle.

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

Il convient enfin de rappeler qu'en pratique, les établissements de santé utilisent les biosimilaires du trastuzumab en association avec Perjeta[MC], bien que ce dernier ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*. En tenant plutôt compte de leur usage, le coût du PT-S.C., selon la perspective sociétale, serait supérieur ([redacted] $ et [redacted] $) à celui du PT-I.V.

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

Le PT-S.C. permet de réduire le temps requis pour la préparation et l'administration du traitement comparativement au PT-I.V. Les résultats d'un sondage mené dans les 3 centres canadiens qui participaient à l'étude FeDeriCa ont révélé des gains de temps importants en contexte de soin réel, pour la préparation par le personnel de la pharmacie, l'administration par le personnel infirmier et le temps de fauteuil des patients (Sripada 2021). Cependant, le faible échantillon (n = 3) sur lequel ce sondage a été mené en limite la portée. Par conséquent, l'ampleur du gain de temps réel, de la préparation à l'administration, ne peut être quantifiée en toute exactitude. Néanmoins, ce gain de temps attendu pour l'administration S.C. serait plus significatif lorsque le recours au PT-S.C. survient en l'absence d'une chimiothérapie concomitante.

Par ailleurs, la formulation combinée pourrait permettre une réduction de perte potentielle en médicament puisqu'elle se présente sous forme de préparation prête à l'emploi à doses d'attaque et d'entretien fixes, comparativement aux doses pour administration I.V., lesquelles doivent être diluées et, pour la dose de trastuzumab seulement, reconstituée et ajustée en fonction du poids. Enfin, la coexistence des 2 formulations de pertuzumab et de trastuzumab s'accompagne de risques d'erreurs de voie d'administration; des précautions devront être prises afin de les éviter.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Phesgo[MC] pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+. Cette dernière repose notamment sur des données épidémiologiques ainsi que sur différents postulats. Le tableau ci-dessous fait état des principales hypothèses retenues.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre attendu d'emballages combinés de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC] (sur 3 ans)[a]	s. o.	2 610,2 408 et 2 276[a]
Nombre annuel de nouvelles personnes admissibles au traitement de première intention (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Phesgo[MC] (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted] %	54, 90 et 90 % (54, 90 et 90 %[b] ou 80, 90 et 90 %)
Provenance des parts de marché	Emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC]	Emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC]
COÛT DES TRAITEMENTS		
Prix par fiole ou emballage		
Phesgo[MC] (20 ml)	[redacted] $	[redacted] $
Phesgo[MC] (15 ml)	[redacted] $	[redacted] $
Emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC]	[redacted] $	[redacted] $

s. o. : Sans objet.

a Ce nombre est calculé à partir des données de vente de produits pharmaceutiques de la base de données *Canadian Drugstore and Hospital* (CDH) d'IQVIA[MC] d'octobre 2020 à septembre 2021. Il est décroissant en raison de l'usage actuel des établissements de santé de l'association combinant Perjeta[MC] avec un biosimilaire du trastuzumab.

b Un accroissement de marché de 10 % est également présumé. Les parts de marché de Phesgo[MC] proviendraient également de l'association de Perjeta[MC] avec un biosimilaire du trastuzumab.

Selon le fabricant, des économies sur 3 ans de [redacted] $ sont à prévoir sur le budget des établissements de santé, en se basant sur l'hypothèse selon laquelle [redacted] patients seraient traités au cours de ces années.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, l'analyse du fabricant représente de façon acceptable l'impact budgétaire attendu, à la lumière des hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement, de l'utilisation relative du comparateur et des parts de marché attendues de Phesgo[MC]. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. Bien que cette démarche soit jugée bonne et bien référencée, ses hypothèses sous-estiment le marché ciblé par Phesgo[MC].

Ainsi, l'INESSS a préféré recourir, pour son analyse, à l'utilisation des données de vente, notamment de l'emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC], tirées de la base de données CDH d'IQVIA[MC]. À partir des données extraites, l'INESSS constate une importante diminution du nombre d'emballages achetés par les établissements de santé au cours de la dernière année, ce qui s'expliquerait par le recours de plus en plus important à une association de Perjeta[MC] avec un biosimilaire du trastuzumab dans certains établissements de santé.

La principale modification additionnelle apportée à l'analyse du fabricant et ayant le plus d'effet sur les résultats concerne l'estimation des parts de marché de Phesgo[MC]. Celles retenues par le fabricant sont jugées sous-estimées. En effet, les avantages du PT-S.C. par rapport au PT-I.V., notamment en matière de préparation et d'administration, mais aussi en raison de son coût d'acquisition moindre, appuient une

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

utilisation beaucoup plus élevée du PT-S.C. Ainsi, les parts de marché ont été rehaussées. Notons toutefois qu'en raison de son coût d'acquisition plus élevé pour les établissements de santé, il n'est pas attendu que Phesgo[MC] aille chercher d'importantes parts dans le marché de l'association de Perjeta[MC] et d'un biosimilaire du trastuzumab. Cette hypothèse est explorée en analyse de sensibilité.

Impacts budgétaires de l'inscription de Phesgo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+ (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nombre de fioles	1 409	2 167	2 049	5 625
IMPACT NET				
Établissements	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyses de sensibilité déterministes			Scénario inférieur[a]	[redacted] $
			Scénario supérieur[b]	[redacted] $

HER2+ : Surexpression du *Human epidermal growth factor receptor 2*.

a Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une part de marché de 80 % de Phesgo[MC] dès la première année. Il est présumé que 2 088, 2 167 et 2 048 fioles seraient utilisées sur 3 ans.

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un accroissement de marché de 10 % en provenance de l'association de Perjeta[MC] avec un biosimilaire du trastuzumab (261, 241 et 228 fioles de chacun des produits) au cours des 3 premières années.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de [redacted] $ pourraient être engendrées sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription de Phesgo[MC] pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 5 625 fioles de Phesgo[MC] seraient remboursées au cours de ces années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS recommande au ministre d'inscrire Phesgo[MC] sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le HER2. Les motifs de cette recommandation sont les suivants :

- Les données analysées permettent de confirmer que le PT-S.C. est non inférieur au PT-I.V. sur le plan pharmacocinétique. Bien qu'exploratoire, le taux de RPC associé à l'utilisation du PT-S.C. est jugé comparable à celui obtenu avec le PT-I.V., tant dans l'étude FeDeriCa que dans d'autres essais cliniques réalisés en traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2+.
- Le profil d'innocuité est jugé globalement similaire entre les 2 formulations. Même avec une durée de traitement plus longue, une toxicité nouvelle ou différentielle n'est pas attendue.
- L'extrapolation des résultats de l'étude FeDeriCa au contexte de traitement métastatique est raisonnable.
- Le PT-S.C. constitue une option de traitement supplémentaire, qui permet d'alléger le fardeau des patients en diminuant le temps requis pour l'administration. Il comblerait ainsi un certain besoin de santé.
- Phesgo[MC] est jugé efficient par rapport à l'emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC], son coût de traitement étant de [redacted] et [redacted] % inférieur pour le premier cycle et les cycles subséquents, respectivement. Cette différence s'accentue pour les personnes ayant un poids de plus de 70 kg.

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

L'emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC] avait toutefois été jugé non efficient lors de son évaluation par l'INESSS.

- Des économies de l'ordre de [redacted] $ sont attendues sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant son inscription.
- La disponibilité de Phesgo[MC] et l'utilisation de l'association Perjeta[MC] et des biosimilaires du trastuzumab pourraient comporter un dilemme pour les établissements de santé; la réduction de l'utilisation des ressources médicales s'accompagnerait d'un coût d'acquisition plus élevé pour les patients de 70 kg ou moins.
- L'emballage combiné de Perjeta[MC] et de Herceptin[MC] a fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle. Afin que les constats économiques ci-dessus demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ce produit doit être considéré.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Díaz-Redondo T, Lavado-Valenzuela R et coll**. Different pathological complete response rates according to PAM50 subtype in HER2+ breast cancer patients treated with neoadjuvant pertuzumab/trastuzumab vs. trastuzumab plus standard chemotherapy: an analysis of real-world data. Front Oncol 2019;9:1178.
- **Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et coll.** Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:25-32.
- **Institut de la statistique du Québec.** Taux d'activité, d'emploi et de chômage, données désaisonnalisées, par région administrative, Québec, 4e trimestre 2020 au 4e trimestre 2021; janvier 2022a Disponible à : https://statistique.quebec.ca/fr/produit/tableau/taux-dactivite-demploi-et-de-chomage-donnees-desaisonnalisees-par-region-administrative-quebec
- **Institut de la statistique du Québec.** Rémunération horaire moyenne et rémunération hebdomadaire moyenne, résultats pour les personnes immigrantes et celles nées au Canada, 2006-2021, Québec, Ontario et Canada; février 2022b. Disponible à : https://statistique.quebec.ca/fr/produit/tableau/remuneration-horaire-et-remuneration-hebdomadaire-resultats-pour-les-personnes-immigrantes-et-celles-nees-au-canada-quebec-ontario-et-canada#tri_tertr=1&tri_sexe=1
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS**). Herceptin[MC] SC - Cancer du sein. Québec, Qc : INESSS; janvier 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2019/Herceptin_SC_2019_01.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Perjeta[MC] – Traitement néoadjuvant du cancer du sein. Québec, Qc : INESSS; Novembre 2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_20212/Perjeta_2021_11.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS**). Perjeta[MC] et Herceptin[MC] - Emballage combiné - Cancer du sein métastatique. Québec, Qc : INESSS; juillet 2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2015/Perje ta-Herceptin_2015_07_cav.pdf.
- **Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et coll**. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol 2012;13(9):869-78.
- **Kirschbrown WP, Kågedal M, Wang B, et coll**. Pharmacokinetic and exploratory exposure-response analysis of pertuzumab in patients with operable HER2-positive early breast cancer in the APHINITY study. Cancer Chemother Pharmacol 2019;83(6):1147-58.

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

- **Kuemmel S, Tondini CA, Abraham J, et coll**. Subcutaneous trastuzumab with pertuzumab and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer: Final analysis of MetaPHER, a phase IIIb single-arm safety study. Breast Cancer Res Treat 2021;187(2):467-76.
- **Murthy RK, Raghavendra AS, Hess KR, et coll**. Neoadjuvant Pertuzumab-containing Regimens Improve Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III HER-2/neu-positive Breast Cancer: A Retrospective, Single Institution Experience. Clin Breast Cancer 2018;18(6):e1283-e8.
- **O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, et coll.** Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): Primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study. Annals of Oncology 2020;31:S306-S7.
- **Schmidt M, Kummel S, Ruf-Doerdelmann A, et coll.** Neo-adjuvant and/or Adjuvant Subcutaneous Trastuzumab (Herceptin®) in Patients With Early HER2-positive Breast Cancer: Real World Data from a German Observational Study-(NIS HerSCin). Anticancer Research 2021;41(1):485-96
- **Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et coll.** Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol 2013;24:2278-84.
- **Spring L, Niemierko A, Haddad S et coll**. Effectiveness and tolerability of neoadjuvant pertuzumab-containing regimens for HER2-positive localized breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2018;172(3):733-40.
- **Sripada K, Manjrekar S, Klein-Panneton K, et coll.** Abstract PS9-55: Subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for the treatment of metastatic breast cancer in Canada - a budget impact analysis. Cancer Research 2021;81(4 Supplement):PS9-55-PS9-.
- **Stefanou D, Kokkali S, Tripodaki E-S, et coll**. Subcutaneous trastuzumab combined with pertuzumab and docetaxel as first-line treatment of advanced HER2-positive breast cancer. Anticancer research 2018;38(11):6565-9. Cancer. Anticancer Research 2018;38(11):6565-9.
- **Swain SM, Baselga J, Kim S-B,et coll.** Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2 positive metastatic breast cancer. N Engl J Med 2015;372(8):724-34.
- **Swain SM, Ewer MS, Viale G, et coll.** Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. Ann Oncol 2018;29:646-53
- **Tan AR, Im S-A, Mattar A, et coll.** Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. The Lancet Oncology 2021;22(1):85-97.
- **Valachis A, Sundqvist M, Carlsson L, et coll.** Use of subcutaneous and intravenous trastuzumab: real-world experience from three hospitals in Sweden. Future Oncology 2019;15(23):2733-41

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

RINVOQ[MC]

Dermatite atopique modérée à grave

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Rinvoq
Dénomination commune : Upadacitinib
Fabricant : AbbVie
Forme : Comprimé longue action
Teneurs : 15 mg et 30 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Rinvoq[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à grave chez les patients âgés de 12 ans ou plus, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'une forme modérée à grave de dermatite atopique chronique :

    - en présence d'un score égal ou supérieur à 16 sur l'échelle de sévérité de la dermatite atopique (EASI) ou d'une atteinte grave au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
      et
    - en présence d'un score égal ou supérieur à 8 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI ou cDLQI);
      et
    - en présence d'une atteinte de 10 % ou plus de la surface corporelle, sauf en cas d'atteinte grave au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
      et
    - lorsque le contrôle de la maladie est insuffisant malgré l'utilisation de traitements topiques comprenant au moins deux corticostéroïdes topiques de puissance moyenne ou élevée et un inhibiteur de la calcineurine topique;
      et

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

- lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
  et
- lorsque le contrôle de la maladie est insuffisant malgré l'utilisation d'au moins un agent de rémission systémique, utilisé pendant une période minimale de 4 mois, à moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuse.

Chez la personne ayant commencé un agent de rémission systémique avant l'âge de 12 ans, les critères d'instauration doivent avoir été documentés avant le début du traitement et l'emploi préalable de photothérapie n'est pas requis.

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

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

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

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

Les autorisations pour l'upadacitinib sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 30 mg.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif et réversible de la tyrosine kinase JAK 1. Il bloque la phosphorylation et l'activation des médiateurs intracellulaires qui interviennent dans les réponses immunitaires et inflammatoires en cause dans la pathophysiologie de la DA. L'upadacitinib s'administre par voie orale, avec ou sans corticostéroïdes topiques. Il est notamment indiqué pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus, atteints de DA modérée à grave réfractaire dont la maladie n'est pas maîtrisée de façon adéquate par un traitement à action générale ou lorsqu'un tel traitement est déconseillé. Chez les patients âgés de 18 à 64 ans, la posologie initiale recommandée est de 15 mg une fois par jour, mais en l'absence d'une réponse satisfaisante, la posologie pourrait être augmentée à 30 mg

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

une fois par jour. De plus, chez certains sujets présentant une forme grave de la maladie, une posologie initiale de 30 mg une fois par jour pourrait être appropriée. Selon la monographie de produit, « il faut tenir compte du rapport risques-bienfaits associé à Rinvoq[MC] à 30 mg avant son utilisation ». Quant aux adolescents et aux personnes âgées de plus de 65 ans, seule la posologie de 15 mg une fois par jour est recommandée.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Rinvoq[MC] par l'INESSS pour cette indication, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

À titre informatif, une recommandation d'inscription selon certaines conditions a été transmise au ministre en février 2020 et en août 2021 concernant l'inscription de Rinvoq[MC] pour le traitement des personnes présentant une polyarthrite rhumatoïde ou de l'arthrite psoriasique, respectivement. Les décisions du ministre sont toutefois en sursis.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La DA, aussi communément appelée eczéma, peut débuter à tout âge, mais elle survient habituellement dans les premiers mois de vie. Elle peut persister chez l'adulte et la prévalence chez ces derniers varie de 2,1 à 4,9 %, selon les pays (Barbarot 2018). Au Canada, la prévalence globale de la DA estimée sur 1 an est de 9 à 15,8 % chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (Silverberg 2021a, Wang 2010) et 3,5 % chez les adultes (Barbarot). La forme grave de la maladie représente une faible proportion des patients, avec une prévalence qui varie selon l'échelle d'évaluation utilisée et la région géographique (Barbarot, Silverberg).

La DA est une maladie chronique inflammatoire et hétérogène, qui se caractérise par des éruptions cutanées rouges et prurigineuses ainsi que de la xérose. Des lésions formant des vésicules parfois suintantes, des croûtes ou des fissures peuvent être présentes. La DA suit un cours variable, évoluant par poussées durant lesquelles certaines personnes ont des symptômes plus ou moins fréquents en alternance avec des périodes de rémission, alors que d'autres ne connaissent pas de période de rémission (Weinstein 2020). La gravité de la maladie est déterminée, entre autres, selon la sévérité des lésions, la surface corporelle atteinte, l'intensité du prurit et l'effet de la maladie sur la qualité de vie. La DA, surtout si elle est grave, peut causer notamment de l'insomnie, nuire aux relations interpersonnelles en plus de pouvoir causer des problèmes d'ordre psychologique.

Les traitements utilisés ont pour but de réduire les symptômes de dermatite et de prurit, de même que de diminuer les poussées. La prise en charge de cette condition repose sur l'emploi de mesures non pharmacologiques (p. ex., l'évitement d'irritants et l'application d'émollients) ainsi que sur l'utilisation de corticostéroïdes topiques ou d'inhibiteurs de la calcineurine. Chez les personnes qui ne répondent pas aux traitements topiques, la photothérapie peut être utilisée. De plus, les corticostéroïdes oraux (comme la prednisone) et les immunosuppresseurs conventionnels, comme la cyclosporine ou le méthotrexate, peuvent être envisagés. Toutefois, bien que ces derniers soient inscrits à la section régulière des listes, ils ne sont pas approuvés pour cette indication, au Canada. De plus, ils peuvent entraîner des effets indésirables graves et nécessiter des suivis particuliers. Quant au dupilumab (Dupixent[MC]), un anticorps monoclonal inhibant les interleukines 4 et 13, il est le seul traitement systémique biologique actuellement

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

inscrit sur les listes pour le traitement des personnes qui ne répondent pas aux traitements topiques et à la photothérapie, selon certaines conditions.

Besoin de santé

Les options pour le traitement de la DA modérée à grave chez les patients qui ne répondent pas aux traitements topiques sont limitées, et la photothérapie peut présenter des défis pratiques. Parmi les traitements systémiques utilisés, les immunosuppresseurs offrent généralement des résultats modestes tout en pouvant être associés à des effets indésirables significatifs, et les corticostéroïdes oraux ne sont utilisés que pendant une courte période en raison de leur profil d'innocuité défavorable. Quant au dupilumab, c'est le seul traitement systémique actuellement disponible ayant une indication pour le traitement de la DA. Cependant, certaines personnes peuvent ne pas y répondre, répondre de façon sous-optimale ou présenter des effets indésirables (p. ex., des conjonctivites) qui nécessitent l'arrêt du traitement. Il existe donc un besoin pour de nouvelles options efficaces présentant un nouveau mécanisme d'action dont l'innocuité est favorable et l'administration, facilitée chez les patients réfractaires ayant eu une réponse inadéquate (inefficacité, intolérance ou contre-indication) à au moins un traitement systémique.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude AD Up (Reich 2021), complétée par des données de prolongation (Silverberg 2021b), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié les études MEASURE Up 1 et 2 (Guttman-Yassky 2021), Heads Up (Blauvelt 2021a), ainsi que leurs données à long terme présentées sous forme d'affiche (Blauvelt 2021b, Simpson 2021) ou de données non publiées. Une méta-analyse en réseau non publiée soumise par le fabricant ainsi qu'une méta-analyse publiée, effectuée par l'*Institute for Clinical and Economic Review* (ICER; Atlas 2021), ont également été évaluées.

<u>Étude AD Up</u>

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, d'une durée de 16 semaines. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib en combinaison avec des corticostéroïdes topiques. Il a été réalisé sur 901 patients âgés de 12 ans ou plus atteints de DA modérée à grave. Pour être admis, ils devaient avoir un diagnostic de DA chronique depuis au moins 3 ans, un score d'au moins 16 points sur l'échelle d'évaluation de la sévérité de la DA, soit l'*Eczema Area and Severity Index* (EASI), une atteinte de 10 % ou plus de leur surface corporelle, un score de 4 points ou plus à l'échelle WP-NRS (*Worst Pruritus Numeric Rating Scale*) pour leur pire prurit et un score de 3 points ou plus à l'échelle d'évaluation globale réalisée par l'investigateur (*validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis*, vIGA-AD). De plus, pour être inclus, les patients devaient avoir eu une réponse inadéquate (ou une contre-indication) à un traitement topique ou avoir reçu un traitement systémique pour le contrôle de la DA au cours des 6 derniers mois. Toutefois, les patients ayant déjà reçu du dupilumab étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le score vIGA-AD (3 ou 4), l'âge (12 à 17 ans, ou 18 ans ou plus) et la région géographique. Les sujets ont été répartis pour recevoir, par voie orale (une fois par jour) et pendant 16 semaines, de l'upadacitinib à la dose de 15 ou 30 mg ou un placebo, et ce, en combinaison avec un corticostéroïde topique de puissance moyenne.

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

Les sujets n'atteignant pas une amélioration d'au moins 50 % du score EASI pouvaient recevoir un traitement de secours. Dans ce cas, ils étaient exclus de l'étude et considérés comme n'ayant pas répondu au traitement.

Les deux co-paramètres d'évaluation principaux sont les suivants :

- la proportion de patients ayant obtenu une réponse à l'échelle vIGA-AD, définie par la disparition complète ou quasi complète des lésions (score de 0 ou 1, respectivement) et par une amélioration de 2 points ou plus à la semaine 16 par rapport à la valeur initiale ;
- la proportion de patients ayant obtenu une réponse EASI75, définie par une amélioration d'au moins 75 % du score EASI à la semaine 16 par rapport à la valeur initiale.

Une analyse statistique hiérarchique est réalisée pour les paramètres d'évaluation principaux et secondaires clés, afin de tenir compte de la multiplicité des analyses. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude AD Up (Reich 2021)

Paramètre d'évaluation (à la semaine 16)	**Upadacitinib, 15 mg[a] + CST (n = 300)**	**Upadacitinib, 30 mg[b] + CST (n = 297)**	**Placebo + CST (n = 304)**
CO-PARAMÈTRES D'ÉVALUATION PRINCIPAUX			
Réponse vIGA-AD[c,d]	39,6 %	58,6 %	10,9 %
Différence c. placebo (IC95 %), valeur p	28,5 % (22,1 à 34,9 %); p < 0,0001[e]	47,6 % (41,1 à 54,0 %); p < 0,0001[e]	
Réponse EASI75[c,f]	64,6 %	77,1 %	26,4 %
Différence c. placebo (IC95 %), valeur p	38,1 % (30,8 à 45,4 %); p < 0,0001[e]	50,6 % (43,8 à 57,4 %); p < 0,0001[e]	
PARAMÈTRE SECONDAIRE CLÉ PERTINENT			
Amélioration ≥ 4 points à l'échelle WP-NRS pour le pire prurit[c,g]	51,7 %	63,9 %	15,0 %
Différence c. placebo (IC95 %), valeur p	36,8 % (29,7 à 43,8 %); p < 0,0001[e]	48,8 % (41,9 à 55,7 %); p < 0,0001[e]	

c. : Contre; CST : Corticostéroïdes topiques; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Les patients ont reçu 15 mg d'upadacitinib par voie orale une fois par jouren ajout à un CST de puissance moyenne.

b Les patients ont reçu 30 mg d'upadacitinib par voie orale une fois par jour en ajout à un CST de puissance moyenne.

c Résultats exprimés en proportion de patients.

d Le *validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* (vIGA-AD) est une évaluation de la gravité de la maladie (échelle de 5 points, soit de 0 à 4). La réponse est définie par l'atteinte d'un score de 0 (élimination complète des lésions) ou de 1 (quasi-élimination des lésions) et d'une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.

e Toutes les valeurs p rapportées sont exprimées en comparaison du placebo.

f L'*Eczema Area and Severity Index* (EASI) est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions et de la surface corporelle atteinte, dont le score varie de 0 à 72. La réponse EASI75 correspond à une amélioration d'au moins 75 % de ce score.

g Le *Worst Pruritus Numeric Rating Scale* (WP-NRS) est une échelle d'évaluation numérique qui évalue l'intensité du prurit sur une échelle de 0 (absence de prurit) à 10 (pire prurit imaginable), tel que rapportée par le patient.

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

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Le nombre de patients inclus est suffisant et il y a un faible taux d'attrition.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Bien que l'exposition antérieure à un traitement systémique aurait été un autre facteur de stratification pertinent, la proportion de patients en ayant reçu un est relativement similaire entre les groupes, ce qui est rassurant. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Bien que jugée courte, la durée de l'étude est adéquate pour conclure sur l'efficacité comparativement à un placebo.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont considérés comme cliniquement pertinents.
- Le plan statistique est jugé approprié.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. À l'inclusion, près de 53 % des patients avaient un score vIGA-AD de 4 points. En moyenne, le score EASI était de 29 points et environ 50 % de la surface corporelle des patients était atteinte. Plus de la moitié des patients (52 à 58 % selon les groupes) avaient déjà reçu un traitement systémique antérieur. Cette proportion est considérée comme inférieure à ce qui serait vu en pratique clinique, en raison de l'indication octroyée par Santé Canada pour l'upadacitinib.
- Bien que les adolescents représentent seulement 13 % de la population globale, les experts jugent cette proportion représentative de celle observée en clinique.
- Pour être inclus dans l'étude, les patients pouvaient avoir reçu un traitement systémique pour le contrôle de la DA. L'usage antérieur de dupilumab figurait toutefois comme un critère d'exclusion, possiblement en raison du fait que ce médicament n'était pas approuvé ou accessible dans plusieurs pays ou territoires au moment de la réalisation de l'étude AD Up. Or, les experts mentionnent que les patients ayant eu un échec ou une intolérance au dupilumab sont les plus susceptibles de recevoir l'upadacitinib, au Québec.
- La population étudiée représente globalement la population québécoise atteinte de DA modérée à grave.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, les experts sont d'avis que l'utilisation d'un placebo est appropriée, notamment puisque plus d'un quart des sujets avaient déjà reçu un immunosuppresseur systémique.
- L'évaluation de l'upadacitinib en combinaison avec un corticostéroïde topique utilisé selon le besoin de la personne atteinte est pertinente puisque cela est représentatif de la façon dont il serait utilisé en pratique clinique.
- Puisque la monographie de produit préconise l'usage de la plus petite dose d'upadacitinib en premier lieu et que la dose de 30 mg n'est pas recommandée chez la population adolescente et les patients âgés de 65 ans ou plus, la portée de certains résultats d'efficacité et d'innocuité pourrait être limitée. Les experts sont toutefois d'avis que les résultats du groupe de patients recevant la dose de 30 mg peuvent être considérés.

Les résultats démontrent qu'à 16 semaines, une plus grande proportion de sujets ayant reçu l'upadacitinib ont atteint la réponse vIGA-AD comparativement à ceux ayant reçu le placebo. Ces résultats sont considérés cliniquement significatifs. Les mêmes constats sont retenus concernant les paramètres

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

d'évaluation portant sur l'atteinte de la réponse EASI75 et le soulagement du prurit, ce dernier étant mesuré par une amélioration d'au moins 4 points à l'échelle WP-NRS. Bien que les paramètres d'évaluation de la qualité de vie, soient le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) et le *Children's Dermatology Life Quality Index* (cDLQI), n'aient pas été ajustés pour contrôler la multiplicité des analyses et que leurs résultats soient exploratoires, les scores sont en faveur de l'upadacitinib. Cependant, les experts mentionnent que l'évaluation de la qualité de vie ne devrait pas s'appuyer seulement sur le résultat de ces échelles, mais également sur celui d'autres paramètres tel le prurit. Bien qu'aucune comparaison formelle entre les 2 doses d'upadacitinib n'ait été effectuée, la dose de 30 mg semble plus efficace que celle de 15 mg quant aux réponses vIGA-AD, EASI75 et WP-NRS. Par ailleurs, une plus faible proportion de personnes atteintes ayant reçu l'upadacitinib (5 % des patients pour chacune des 2 doses) a nécessité au moins un traitement de secours comparativement à ceux ayant reçu le placebo (26 %), ce qui corrobore l'efficacité de l'upadacitinib. En raison de l'ensemble des données, l'upadacitinib est jugé cliniquement plus efficace que le placebo.

Par ailleurs, des analyses de sous-groupes selon l'âge (12 à 17 ans ou 18 ans ou plus), l'usage ou non de traitements systémiques antérieurs ou la sévérité de la DA (score vIGA-AD de 3 ou 4), ont notamment été réalisées. Toutefois, puisqu'il n'y a pas eu d'ajustements pour la multiplicité des analyses, l'analyse statistique est de nature exploratoire. L'efficacité de chacune des 2 doses d'upadacitinib semble comparable dans tous les sous-groupes étudiés. Les résultats suggèrent notamment que l'efficacité de l'upadacitinib chez les personnes ayant déjà été exposés à un traitement systémique antérieur est semblable à celle observée chez des patients n'en ayant jamais reçu. Bien qu'il soit déploré que l'usage antérieur du dupilumab soit un critère d'exclusion, les experts considèrent que rien ne laisse présager d'une efficacité différentielle de l'upadacitinib utilisé chez des sujets ayant déjà reçu le dupilumab.

Pour ce qui est de la phase de prolongation (Silverberg 2021b), les patients qui ont reçu le placebo ont été répartis à nouveau à la semaine 16 pour recevoir quotidiennement l'upadacitinib, 15 ou 30 mg par voie orale, en combinaison avec un corticostéroïde topique de puissance moyenne. Les résultats à 52 semaines montrent que l'effet de l'upadacitinib, aux doses de 15 et 30 mg, et observé à la semaine 16, semble se maintenir jusqu'à la semaine 52, et ce, pour les réponses vIGA-AD, EASI75 et l'amélioration du score WP-NRS. Cependant, l'interprétation de ces résultats est limitée par l'absence de comparateur.

<u>Études MEASURE Up 1 et MEASURE Up 2</u>

Il s'agit de 2 essais au devis identique de phase III multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo qui ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib en monothérapie chez des patients âgés de 12 ans ou plus, atteints de DA modérée à grave. Les critères d'inclusion, d'exclusion et de stratification étaient similaires à ceux de l'étude AD Up. Les sujets ont été répartis en 3 groupes pour recevoir quotidiennement, par voie orale et pendant 16 semaines, l'upadacitinib à la dose de 15 ou 30 mg, ou un placebo.

Les 2 co-paramètres d'évaluation principaux sont les suivants :

- la proportion de patients ayant obtenu une réponse à l'échelle vIGA-AD à la semaine 16 par rapport à la valeur initiale;
- la proportion de patients qui ont eu une réponse EASI75 à la semaine 16 par rapport à la valeur initiale.

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

Les personnes qui utilisaient un traitement de secours étaient considérées comme des sujets non répondants. Une analyse statistique hiérarchique est réalisée pour les paramètres d'évaluation principaux et secondaires clés. Le tableau qui suit fournit les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter.

Principaux résultats d'efficacité des études MEASURE Up 1 et MEASURE Up 2 (Guttman-Yassky 2021)

Paramètre d'évaluation (à la semaine 16)	**MEASURE UP 1**			**MEASURE UP 2**		
	Upadacitinib 15 mg (n = 281)	**Upadacitinib 30 mg (n = 285)**	**Placebo (n = 281)**	**Upadacitinib 15 mg (n = 276)**	**Upadacitinib 30 mg (n = 282)**	**Placebo (n = 278)**
Réponse vIGA-AD[a,b]	48,1 %	62,0 %	8,4 %	38,8 %	52,0 %	4,7 %
Différence c. placebo (IC95 %) valeur p	39,8 % (33,2 à 46,4 %); p < 0,0001[c]	53,6 % (47,2 à 60,0 %); p < 0,0001[c]		34,0 % (27,8 à 40,2 %); p < 0,0001[c]	47,4 % (41,0 à 53,7 %); p < 0,0001[c]	
Réponse EASI75[a,d]	69,6 %	79,7 %	16,3 %	60,1 %	72,9 %	13,3 %
Différence c. placebo (IC95 %) valeur p	53,3 % (46,4 à 60,2 %); p < 0,0001[c]	63,4 % (57,1 à 69,8 %); p < 0,0001[c]		46,9 % (39,9 à 53,9 %); p < 0,0001[c]	59,6 % (53,1 à 66,2 %); p < 0,0001[c]	

c. : Contre; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Résultats exprimés en proportion de patients.

b Le *validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* (vIGA-AD) est une évaluation de la gravité de la maladie (échelle de 5 points, soit de 0 à 4). La réponse est définie par l'atteinte d'un score de 0 (élimination complète des lésions) ou de 1 (quasi-élimination des lésions) et d'une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.

c Toutes les valeurs p rapportées sont exprimées en comparaison du placebo.

d L'*Eczema Area and Severity Index* (EASI) est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions et de la surface corporelle atteinte, dont le score varie de 0 à 72. La réponse EASI75 correspond à une amélioration d'au moins 75 % de ce score.

Il s'agit d'études ayant un devis similaire à celui de l'étude AD Up. Ainsi, les éléments clés relevés précédemment sont les mêmes, hormis le suivant :

- Les patients qui avaient recours à une thérapie de secours, incluant des traitements topiques de puissance élevée, étaient considérés comme non répondants. Or, cette approche n'est pas représentative de la pratique clinique, puisque l'upadacitinib ne serait pas utilisé exclusivement en monothérapie, mais également en combinaison avec des traitement topiques.

Les résultats montrent qu'à 16 semaines, l'upadacitinib, aux doses de 15 et 30 mg, est plus efficace que le placebo quant à l'élimination ou la quasi-élimination des lésions ainsi que pour l'atteinte d'une réponse EASI75. Il en est de même concernant le soulagement du prurit, mesuré par une amélioration d'au moins 4 points sur l'échelle WP-NRS.

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

Par ailleurs, des analyses exploratoires de sous-groupes selon l'usage ou non de traitements systémiques antérieurs ont été réalisées. L'efficacité de chacune des 2 doses d'upadacitinib semble comparable quelle que soit l'exposition antérieure des patients.

Pour ce qui est de la phase de prolongation (Simpson 2021), les patients qui ont reçu le placebo pendant 16 semaines ont été répartis à nouveau pour recevoir quotidiennement l'upadacitinib 15 ou 30 mg, jusqu'à la semaine 52. Sur cette base, puisqu'il n'y avait plus de groupe placebo comme comparateur, l'interprétation des résultats de cette phase est limitée. Toutefois, à 52 semaines, les scores EASI75 et vIGA-AD obtenus chez les patients recevant 15 ou 30 mg d'upadacitinib suggèrent que l'efficacité semble se maintenir dans le temps.

Dans l'ensemble, les résultats d'efficacité obtenus avec l'upadacitinib en monothérapie lors des essais MEASURE Up 1 et 2 corroborent ceux obtenus avec l'upadacitinib en combinaison avec des corticostéroïdes topiques lors de l'étude AD Up.

<u>Étude Heads Up</u>
Il s'agit d'un essai de phase IIIb multicentrique, à répartition aléatoire, avec comparateur actif, à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib à celles du dupilumab, tous deux en monothérapie. Il a été réalisé sur 692 sujets âgés de 18 à 75 ans atteints de DA modérée à grave. Le reste des critères d'inclusion et d'exclusion sont similaires à ceux de l'étude AD Up. L'étude comporte une période initiale et une période de prolongation. Pour ce qui est de la période initiale d'une durée de 24 semaines, les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir l'un des traitements suivants :

- l'upadacitinib, 30 mg, tous les jours, par voie orale ;
- le dupilumab, 600 mg à la semaine 0, puis 300 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant obtenu une réponse EASI75 à la semaine 16. Les patients qui utilisaient une thérapie de secours, y compris des médicaments topiques ou systémiques, étaient considérés comme des sujets non répondants. Une analyse statistique hiérarchique est réalisée pour les paramètres d'évaluation principaux et secondaires clés. Le tableau suivant présente les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter.

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

Principaux résultats de l'étude Heads Up (Blauvelt 2021a)

Paramètre d'évaluation (à la semaine 16)	**Upadacitinib 30 mg[a] (n = 348)**	**Dupilumab 300 mg[b] (n = 344)**	**Différence et valeur p**
PARAMÈTRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL			
Réponse EASI75[c,d] (IC95 %)	71,0 % (66,2 à 75,8 %)	61,1 % (55,9 à 66,2 %)	10 % p = 0,006
PARAMÈTRE SECONDAIRE CLÉ PERTINENT			
Amélioration ≥ 4 points à échelle WP-NRS[c,e] (IC95 %)	55,3 % (49,9 à 60,5 %)	35,7 % (30,7 à 41,0 %)	19,3 % p < 0,001

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Les patients ont reçu 30 mg d'upadacitinib par voie orale tous les jours.

b Les patients ont reçu par voie sous-cutanée 300 mg de dupilumab toutes les 2 semaines, après une dose initiale de 600 mg.

c Résultats exprimés en proportion de patients.

d L'*Eczema Area and Severity Index* (EASI) est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions et de la surface corporelle atteinte, dont le score varie de 0 à 72. La réponse EASI75 correspond à une amélioration d'au moins 75 % de ce score.

e Le *Worst Pruritus Numeric Rating Scale* (WP-NRS) est une échelle d'évaluation numérique qui évalue l'intensité du prurit sur une échelle de 0 (absence de prurit) à 10 (pire prurit imaginable), tel que rapportée par le patient.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.
- Le nombre de patients inclus est satisfaisant et la répartition aléatoire est adéquate. Le respect du double insu est favorisé par l'usage d'un double placebo.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont considérés comme cliniquement pertinents.
- Le plan statistique est jugé approprié.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont somme toute bien détaillées. Cependant, bien qu'environ 5 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, la dose d'upadacitinib étudiée (30 mg) n'est pas recommandée dans la monographie de produit pour cette population.
- Cette étude compare l'upadacitinib au dupilumab, en monothérapie. Or, l'usage concomitant des corticostéroïdes topiques est davantage représentatif de la pratique clinique. Cependant, les études AD Up et MEASURE Up 1 et 2 ont été réalisées en combinaison avec des corticostéroïdes topiques ou en monothérapie, respectivement, et montrent des résultats semblables quant à l'efficacité et à l'innocuité de l'upadacitinib.
- Le choix de la dose de 30 mg d'upadacitinib est déploré puisqu'elle ne correspond pas à celle recommandée pour la majorité des patients. Selon la monographie de produit et les experts consultés, la dose de 30 mg d'upadacitinib ne serait destinée qu'aux patients âgés de 18 à 64 ans recevant déjà une dose de 15 mg et ayant besoin d'une efficacité supplémentaire temporaire, pendant une période de poussée de la DA ainsi qu'à ceux présentant une forme grave de la maladie chez qui une posologie initiale de 30 mg une fois par jour pourrait être appropriée. Ainsi, la portée de certains de ces résultats d'efficacité et d'innocuité est limitée.

Les résultats obtenus après 16 semaines de traitement montrent que l'upadacitinib, à la dose de 30 mg, est plus efficace que le dupilumab pour permettre l'atteinte d'une réponse EASI75 chez des adultes atteints de DA modérée à grave. Il en va de même pour l'amélioration du score WP-NRS. Bien que ces

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

résultats soient statistiquement significatifs, les experts mentionnent que leur portée est limitée puisqu'ils ne représentent pas la pratique clinique, principalement en raison de la dose d'upadacitinib utilisée.

L'INESSS a apprécié les données intermédiaires à 16 semaines de la phase de prolongation de 52 semaines (Blauvelt 2021b). Pendant cette période, tous les patients ont reçu quotidiennement 30 mg d'upadacitinib. Les résultats montrent que l'efficacité se maintient dans le temps pour le groupe de sujets l'ayant reçu pendant la 1re phase de l'étude. De plus, une poursuite de l'efficacité en ce qui concerne la réponse EASI75 et l'amélioration du prurit a été montrée chez le groupe de patient qui avaient répondu au dupilumab et qui ont transféré vers l'upadacitinib à la semaine 16. Bien que cela découle d'une comparaison naïve entre l'efficacité de l'upadacitinib aux doses de 15 et 30 mg, les cliniciens sont d'avis qu'en pratique aucune efficacité différentielle n'est attendue avec la dose de 15 mg d'upadacitinib par rapport à celle de 30 mg. Par ailleurs, ils rappellent que les patients qui nécessitent un autre traitement après le dupilumab sont des patients qui n'y répondent pas ou ne le tolèrent pas, ce qui est contraire au devis de l'étude où seuls les patients ayant répondu et toléré le dupilumab ont transféré vers l'upadacitinib.

Innocuité

À travers les études, la proportion de patients ayant eu au moins un effet indésirable est somme toute comparable entre les groupes recevant 15 mg d'upadacitinib et le placebo, et plus élevée pour les patients recevant l'upadacitinib 30 mg. La majorité des effets indésirables est d'intensité légère à modérée et les plus fréquemment rapportés par l'ensemble des patients recevant l'upadacitinib à 15 ou 30 mg comparativement à ceux recevant le placebo sont notamment l'acné (7 à 13 %, 14 à 17 % et 2 %, respectivement), les nasopharyngites (6 à 12 %, 6 à 13 % et 5 à 11 %, respectivement) et les augmentations de la créatine phosphokinase plasmatique (3 à 6 %,4 à 6 % et 2 à 3 %, respectivement).En ce qui a trait aux effets indésirables graves, ceux-ci étaient rares (moins de 1 % des patients). Les données d'innocuité étaient similaires à travers les différents sous-groupes analysés, tels que celui des patients ayant reçu des traitements systémiques antérieurs ou encore celui de la population adolescente. Bien qu'il n'y ait pas de comparaison formelle entre les 2 doses d'upadacitinib, celle de 15 mg semble avoir un meilleur profil d'innocuité.

Au cours des différentes études évaluées, moins de 5 % des patients recevant de l'upadacitinib ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable. Davantage d'abandons sont survenus dans les groupes recevant le placebo (7 à 14 % des patients, selon l'étude). Par ailleurs, peu de patients ayant reçu de l'upadacitinib ont abandonné leur traitement en raison d'un manque d'efficacité.

Données d'innocuité après la commercialisation

Bien qu'aucune infection à la tuberculose, et qu'aucun lymphome, événement cardiovasculaire majeur ou événement thromboembolique ne soient survenus au cours des différentes études analysées, ces effets indésirables rares et graves ont été observés durant les suivis après la commercialisation d'autres inhibiteurs de JAK. Ce signal d'innocuité a été relevé par la Food and Drug Administration (FDA) durant le suivi après la commercialisation du tofacitinib (Xeljanz[MC]), utilisé notamment pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde et de la colite ulcéreuse, aux États-Unis. En effet, l'étude ORAL Surveillance (Ytterberg 2022), réalisée sur plus de 4 000 patients âgés de 50 ans ou plus, atteints d'arthrite rhumatoïde et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, rapporte un profil d'innocuité défavorable du tofacitinib comparativement à celui d'inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNFα),

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

utilisés pour cette pathologie (adalimumab et étanercept). Les données suggèrent notamment que le taux d'incidence de certains cancers et d'événements cardiovasculaires majeurs est numériquement supérieur chez les patients ayant reçu du tofacitinib, comparativement aux patients ayant reçu un anti-TNFα. De plus, parmi les effets indésirables d'intérêt, le taux d'incidence d'événements thromboemboliques est numériquement plus élevé chez les patients ayant reçu du tofacitinib comparativement à ceux ayant reçu un anti-TNFα.Ainsi, en raison d'un effet de classe, certaines agences réglementaires ont procédé à une mise à jour de l'encadré sur les mises en garde et précautions importantes de la monographie de produit de plusieurs inhibiteurs de JAK, portant notamment sur les infections graves, les cancers et les thromboses. Concernant l'upadacitinib, la monographie de produit recommande aux cliniciens d'utiliser la plus petite dose (soit 15 mg) et de peser les risques et les bienfaits du traitement pour certains patients plus à risque (p. ex., les patients ayant des antécédents cardiovasculaires et les sujets âgés).

Il est à noter que bien que les études analysées pour l'upadacitinib en DA soient à court terme, la fréquence des effets indésirables d'intérêt est globalement semblable entre les groupes. Un événement de thrombose artérielle (AD Up) et un événement de thrombose veineuse (MEASURE Up 2) ont été observés ; toutefois, les deux sont survenus chez une personne qui a reçu le placebo. En dépit de l'exclusion des patients ayant des risques cardiovasculaires dans les différentes études évaluées, certains des patients inclus correspondent à ceux de l'étude ORAL Surveillance (Ytterberg), identifiés comme patients étant plus à risque d'effets indésirables (p. ex., les patients âgés de plus de 65 ans). Les experts jugent rassurantes les données d'innocuité issues des études pivots portant sur l'upadacitinib en DA. Un suivi de l'innocuité à plus long terme, lorsque pris dans un contexte de vie réelle, permettra toutefois de le confirmer.

Méta-analyses en réseau

L'INESSS a considéré pour les présents travaux la méta-analyse en réseau effectuée par l'ICER (Atlas) pour les présents travaux. Celle-ci a notamment pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib aux doses de 15 et 30 mg à celles d'autres médicaments systémiques utilisés pour le traitement de la DA. Les paramètres analysés incluent, entre autres, les réponses EASI50, 75 et 90 ainsi que la réponse IGA à la semaine 16. Diverses analyses ont été effectuées ; celle retenue pour la présente évaluation porte sur la comparaison des différents traitements, en combinaison avec des corticostéroïdes topiques, chez des patients âgés de 12 ans ou plus, atteints de DA modérée à grave. Elle inclut notamment les études MEASURE Up 1, MEASURE Up 2, AD Up et Heads Up portant sur l'upadacitinib et l'étude CHRONOS (Blauvelt 2017) portant sur le dupilumab.

L'appréciation par l'INESSS de cette méta-analyse est la suivante :

- La stratégie de recherche est bien détaillée et le choix des études incluses est approprié.
- Le type d'analyse utilisé de même que les paramètres d'efficacité choisis sont adéquats. Ces derniers incluent notamment la réponse EASI75, qui est le paramètre considéré comme étant le plus pertinent.
- Des caractéristiques de base des patients sont manquantes dans certaines des études, dont la durée de la maladie et l'usage antérieur d'agents systémiques ou topiques.
- Certaines sources d'hétérogénéité pouvant entraîner de l'incertitude sur les résultats ont été répertoriées, principalement concernant les caractéristiques de base des patients. Il s'agit, entre autres, du score EASI, du pourcentage de la surface corporelle atteinte, du score DLQI ainsi que de la gravité de la maladie.

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

- Parmi les comparateurs, seul le dupilumab est d'intérêt puisque les autres traitements ne sont actuellement pas inscrits sur les listes des médicaments.
- La comparaison de l'innocuité est seulement présentée de façon descriptive, ce qui est déploré.

Les résultats indiquent qu'une plus grande proportion de patients ayant reçu l'upadacitinib aux doses de 15 et 30 mg atteint une réponse EASI75 après 16 semaines de traitement, comparativement aux patients ayant reçu le dupilumab. Cependant, bien que les résultats d'efficacité obtenus avec la dose de 15 mg d'upadacitinib comparativement à la dose de 300 mg de dupilumab soient numériquement supérieurs, ils ne sont pas statistiquement significatifs. Ils laissent tout de même présumer que l'efficacité serait au moins similaire. Pour ce qui est de l'innocuité comparative, la méta-analyse en réseau ne permet pas de déterminer celle de l'upadacitinib comparativement au dupilumab.

Mentionnons que le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau non publiée réalisée par Leoncini et son collaborateur ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib à celles du dupilumab dans le traitement de la DA modérée à grave. Réalisée chez des patients ayant reçu au préalable un traitement avec de la cyclosporine, il a été jugé que cette analyse apportait peu pour l'évaluation du dossier.

Perspective du patient

Au cours l'évaluation, l'INESSS a reçu 2 communications d'associations de patients, soit une de l'Alliance canadienne des patients en dermatologie et d'Eczéma Québec ainsi qu'une de la Société canadienne de l'eczéma.

Les informations soumises proviennent notamment de témoignages et de résultats de sondages remplis par des personnes atteintes de DA modérée à grave, des proches aidants ou des soignants. Certaines personnes atteintes de DA rapportent que cette maladie entraîne des symptômes incommodants, comme des démangeaisons importantes, de la douleur et de l'inconfort, ce qui nuit à la qualité de vie ainsi qu'au sommeil. De plus, ils mentionnent que la DA peut influer négativement sur les interactions sociales, causer de l'absentéisme au travail et avoir des effets néfastes sur la santé mentale en entraînant notamment de la dépression, de l'anxiété et une faible estime de soi.

Par ailleurs, certaines personnes affirment que les traitements topiques ne parviennent pas à maîtriser la maladie, alors que les traitements systémiques, tels que les corticostéroïdes oraux, ont une innocuité préoccupante. En outre, certaines affirment que la photothérapie n'est pas accessible, car ils vivent en région éloignée. Les patients veulent avoir accès à des traitements efficaces à long terme, qui diminueraient les différents symptômes de la maladie et éliminerait le risque d'infection secondaire tout en ayant une innocuité favorable.

Il est mentionné que certains sujets âgés de 12 ans ou plus ont déjà reçu l'upadacitinib dans le cadre d'un essai clinique. Selon ces patients, et les parents ou proches aidants, son efficacité a permis une disparition complète ou quasi complète des lésions. Ils ont également rapporté une diminution des démangeaisons, de la douleur, de l'inflammation ainsi qu'une amélioration de leur qualité de vie. Certains d'entre eux rapportent des effets indésirables, tels qu'un gain pondéral, de légers maux de tête et une photosensibilité, alors que d'autres n'en ont ressenti aucun. Bien qu'ils soient conscients des effets

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

indésirables potentiels de l'upadacitinib, certains patients (et parents ou proches aidants) se disent prêts à accepter ce risque.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 2 communications de cliniciens. Il est à noter que certains cliniciens ont divulgué des conflits d'intérêts potentiels en lien avec cette évaluation, puisqu'ils ont agi notamment à titre de consultant ou de conférencier pour le fabricant qui commercialise l'upadacitinib. Les éléments mentionnés dans la présente perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens rapportent que la DA modérée à grave est invalidante. Le prurit peut être très incommodant et les lésions, inconfortables, voire douloureuses. La maladie peut nuire de façon importante à la qualité de vie, à la productivité au travail, aux relations interpersonnelles, au sommeil ainsi qu'à la santé physique et psychologique. Ils mentionnent que, contrairement au psoriasis, peu d'options sont disponibles pour traiter la DA. En effet, les traitements topiques demeurent inefficaces pour certains sujets, la photothérapie est souvent difficilement accessible et les immunosuppresseurs systémiques peuvent être mal tolérés.

La qualité de vie de nombreuses personnes atteintes a grandement été améliorée avec l'arrivée du dupilumab, seul traitement biologique actuellement inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de la DA modérée à grave. Toutefois, une autre option thérapeutique doit parfois être envisagée pour certaines, en raison d'une efficacité sous-optimale ou d'effets indésirables, notamment des conjonctivites. Actuellement, ces patients peuvent recevoir un immunosuppresseur oral, tandis que certains cliniciens vont notamment préférer associer temporairement le méthotrexate ou la photothérapie à un traitement par le dupilumab.

Afin d'optimiser la prise en charge de la DA modérée à grave, les cliniciens expriment le besoin de traitements additionnels efficaces et bien tolérés, ayant notamment un mécanisme d'action différent de celui du dupilumab.

En raison de l'indication de Santé Canada et des mises en garde en lien avec l'innocuité des médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de JAK, les cliniciens estiment que l'upadacitinib serait surtout réservé aux patients ayant une réponse insuffisante ou une intolérance au dupilumab. De plus, ils envisagent de prescrire la plus faible dose d'upadacitinib disponible (15 mg). Toutefois, ils prévoient recourir à l'upadacitinib généralement avant les immunosuppresseurs oraux.

Les cliniciens estiment que le profil d'innocuité de l'upadacitinib est semblable à celui connu des inhibiteurs de JAK utilisés pour le traitement d'autres pathologies chez les adultes et les adolescents. Ils cibleront les populations à traiter, en évitant de prescrire une dose de 30 mg d'upadacitinib aux personnes les plus à risque (p. ex., qui ont un indice de masse corporelle (IMC) de plus de 30 kg / m^2, les fumeurs, les patients âgés de plus de 65 ans et les sujets qui ont des antécédents cardiovasculaires).

En terminant, certains cliniciens mentionnent que la voie d'administration de l'upadacitinib pourrait être avantageuse par rapport au dupilumab, notamment pour certains patients ayant une phobie des aiguilles.

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

Principaux constats et incertitudes – valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Le dupilumab est actuellement le seul agent biologique inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de la DA modérée à grave chez les patients qui ne répondent pas aux traitements topiques. Il existe un besoin d'options additionnelles de traitement qui seraient efficaces et bien tolérées, particulièrement pour les personnes chez qui l'efficacité du dupilumab est sous-optimale ou pour celles qui ne le tolèrent pas.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur des études de bonne qualité méthodologique.
- Après 16 semaines de traitement, les résultats d'efficacité montrent que l'upadacitinib en combinaison avec des corticostéroïdes topiques ou en monothérapie est plus efficace que le placebo quant à l'élimination ou la quasi-élimination des lésions, l'atteinte de la réponse EASI75, la diminution du prurit et l'amélioration de la qualité de vie.
- Dans les études comparant l'upadacitinib au placebo, des données de sous-groupes exploratoires montrent qu'aucune efficacité ou innocuité différentielles n'est observée selon l'âge ou les antécédents de traitements des patients, suggérant ainsi une efficacité et une innocuité semblable après un traitement au dupilumab ou par un immunosuppresseur oral, chez les populations adolescente et adulte.
- L'effet obtenu à 16 semaines avec l'upadacitinib semble se maintenir jusqu'à 52 semaines, quelle que soit la dose utilisée.
- La dose de 30 mg d'upadacitinib est numériquement plus efficace que celle de 15 mg. Toutefois, elle entraînerait davantage d'effets indésirables. Pour cette raison, cette dose ne représente pas celle qui serait le plus fréquemment utilisée en pratique.
- Des comparaisons indirectes indiquent que l'upadacitinib, à la dose de 15 mg, aurait une efficacité au moins comparable à celle du dupilumab. Cette méta-analyse en réseau n'inclut pas d'analyse sur l'innocuité. Des données chez des patients ayant eu une réponse au dupilumab et ayant été réorientées vers l'upadacitinib montrent que l'efficacité est maintenue, malgré le transfert.
- À la vue de données d'innocuité obtenues avec d'autres inhibiteurs de JAK, Santé Canada a procédé à une mise en garde généralisée relativement à tous les traitements qui appartiennent à cette classe. Les données à 52 semaines des études réalisées avec l'upadacitinib n'ont pas révélé d'enjeux sur le plan de l'innocuité, mais un suivi à long terme ainsi que des données obtenues en contexte de vie réelle permettront d'apporter de l'information complémentaire.
- Les patients qui ont reçu l'upadacitinib pour le traitement de leur DA témoignent de leur satisfaction quant à l'efficacité, à l'innocuité et à l'amélioration de leur qualité de vie.
- Selon les cliniciens consultés, l'upadacitinib représenterait le traitement de choix à privilégier après une réponse sous-optimale, un échec ou une intolérance au dupilumab pour les patients atteints de DA modérée à grave qui ne présentent pas certains facteurs de risques bien connus. En raison du nombre limité d'options thérapeutiques disponibles, l'accès à de nouveaux médicaments est souhaité.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscriptions sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'upadacitinib est reconnue pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave des patients âgés de 12 ans ou plus.

Motifs de la position unanime

- Les données évaluées permettent de reconnaître des bénéfices cliniques de l'upadacitinib, pour réduire la symptomatologie de la dermatite atopique modérée à grave, notamment pour faire disparaître complètement, ou presque, les lésions cutanées, diminuer le prurit et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes, et ce, autant en monothérapie qu'en combinaison avec un corticostéroïde topique. L'ampleur de ces réductions est cliniquement significative.
- Des données exploratoires de sous-groupes montrent l'efficacité de l'upadacitinib, quel que soit l'âge ou l'exposition antérieure à un traitement systémique immunosuppresseur.
- Des données de prolongation montrent que l'upadacitinib, à la dose de 30 mg, est efficace chez les patients ayant déjà reçu le dupilumab. Une méta-analyse en réseau indique que l'upadacitinib à la dose de 15 mg est au moins aussi efficace que le dupilumab.
- Les études évaluées montrent que le profil d'innocuité de l'upadacitinib est acceptable. Bien qu'à la dose de 30 mg, il soit plus défavorable, elle ne représente pas celle qui sera le plus fréquemment utilisée en pratique. Les mises en garde et précautions importantes d'innocuité (p. ex., une infection grave, un cancer ou une thrombose) émises par Santé Canada pour toutes les molécules de la classe des inhibiteurs de JAK identifient les facteurs de risque à prendre en considération avant l'instauration du traitement.
- Avec son nouveau mécanisme d'action, ce médicament pourrait combler un besoin de santé pour les patients atteints de dermatite atopique modérée à grave réfractaire ayant eu une réponse inadéquate (inefficacité, intolérance ou contre-indication) à un traitement systémique (p. ex., le dupilumab).

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti de l'upadacitinib et de ses comparateurs, pour le traitement de la DA modérée à grave qui n'est pas maîtrisée de façon adéquate par un traitement systémique, se trouve dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition de l'upadacitinib et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée[a]	Prix unitaire[b]	Coût de traitement annuel[c]
Upadacitinib, Co L.A. Rinvoq[MC]	15 ou 30 mg une fois par jour[d]	[redacted] $/Co. L.A. 15 mg $/Co. L.A. 30 mg	[redacted] ou [redacted] $
COMPARATEURS			
Azathioprine, Co. Imuran[MC] et versions génériques	2 mg/kg une fois par jour	0,24 $/Co. 50 mg[e]	Adolescent : 175 $ Adulte : 263 $
Cyclosporine, Caps. Neoral[MC] et version générique	3 à 5 mg/kg une fois par jour	0,62 $/10 mg 1,00 ou 1,45 $/25 mg 1,94 ou 2,83 $/50 mg 3,88 ou 5,66 $/100 mg	Adolescent: 2 351 à 5 694 $ Adulte : 3 197 à 7 760 $
Dupilumab, Sol. Inj. S.C. Dupixent[MC]	600 mg au jour 0, puis 300 mg toutes les 2 semaines	938,36 $/300 mg (2 ml)	An 1 : 25 336 $ An 2 et + : 24 397 $
Méthotrexate, Co. Versions génériques	10 à 25 mg (adolescent) ou 15 à 25 mg (adulte) une fois par semaine	0,63 $/Co. 2,5 mg[e] 2,71 $/Co. 10 mg	Adolescent : 141 à 347 $ Adulte : 206 à 347 $
Mycophénolate mofétil, Caps. et Co. Cellcept[MC] et versions génériques	40 mg/kg (adolescent) ou 1 à 3 g (adulte) une fois par jour	0,37 $/Caps. 250 mg[e] 0,74 $/Co. 500 mg[e]	Adolescent : 1 215 $ Adulte : 540 à 1 621 $

Caps. : Capsule; Co. : Comprimé; L.A. : Longue durée d'action; Sol. Inj. S.C. : Solution injectable pour administration sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit ou l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant et de ceux de la Liste des médicaments (novembre 2021).

c Lorsque la dose est en fonction du poids corporel, une valeur moyenne de 76 kg est retenue pour les adultes et de 55 kg pour les adolescents. Il convient de noter que les doses ont été arrondies à celles permettant une prise amoindrie de comprimés ou de capsules par le patient.

d Chez les adolescents et les patients âgés de 65 ans et plus, seule la posologie quotidienne de 15 mg est recommandée. Chez les adultes ayant une atteinte sévère ou une réponse sous-optimale à la dose de 15 mg, la posologie quotidienne de 30 mg peut être envisagée.

e La mesure du prix le plus bas (PPB) s'applique à l'encadré (même dénomination commune, forme et teneur).

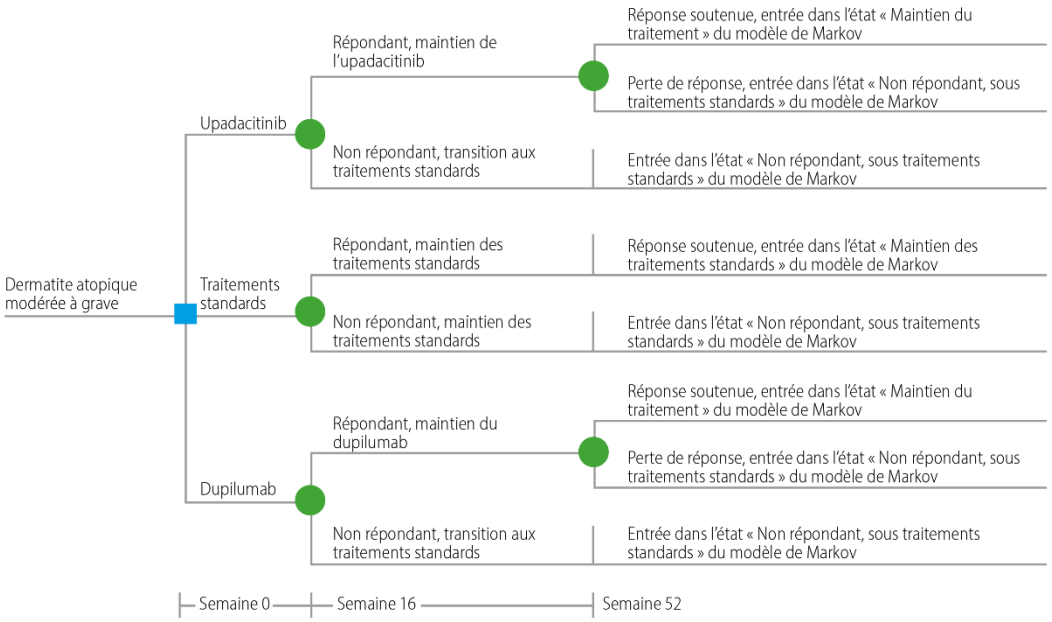
RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

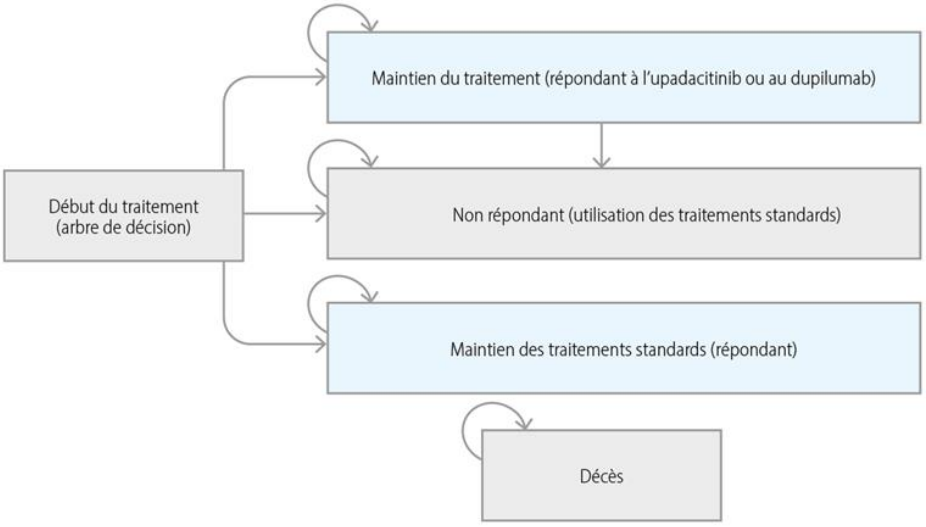
L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'upadacitinib comparativement au dupilumab et aux traitements topiques standards (une combinaison d'émollients, de corticostéroïdes topiques de puissance faible à modérée et de traitements de secours) chez les personnes âgées de 12 ans ou plus, dont la DA modérée à grave n'est pas maîtrisée de façon adéquate par un traitement systémique. Des comparaisons distinctes sont effectuées selon que l'upadacitinib est administré à la dose de 15 mg ou de 30 mg. Par ailleurs, des analyses additionnelles ont été réalisées, parmi lesquelles l'upadacitinib et le dupilumab sont administrés en ajout aux corticostéroïdes topiques. Globalement, ces analyses :

- reposent sur l'arbre de décision et le modèle de Markov illustrés ci-dessous, où la réponse au traitement est définie par l'atteinte d'un score EASI75 ;

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

Représentation adaptée de la structure de l'arbre de décision (an 1) et du modèle de Markov (années subséquentes)





- portent sur un horizon temporel de 10 ans ;
- intègrent des données d'efficacité à court terme (16 premières semaines) provenant d'une méta-analyse en réseau non publiée, réalisée par Leoncini et son collaborateur, portant sur la sous-population de patients ayant reçu un traitement préalable avec la cyclosporine. Pour l'efficacité évaluée à 52 semaines, elle repose sur des probabilités de maintien de la réponse initiale. Ces dernières sont tirées du rapport TA534 du NICE (2018), réalisé dans le cadre de l'évaluation du

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

dupilumab pour le traitement de la DA modérée à grave. Une perte progressive de l'efficacité est ensuite supposée. Les données d'innocuité proviennent quant à elles des études pivots respectives des traitements ;

- retiennent des valeurs d'utilité propres à différents états de santé. Elles sont dérivées des résultats obtenus au questionnaire EQ-5D à 3 niveaux, lesquels découlent d'un mappage, à l'aide de la méthodologie de van Hout (2012), des données obtenues avec le questionnaire EQ-5D à 5 niveaux. Ce dernier a été administré dans les études MEASURE Up 1 et 2, ainsi qu'AD Up ;
- sont réalisées selon une perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des traitements, de la photothérapie ainsi que de la prise en charge des rechutes, de la maladie et des effets indésirables. À ces coûts s'ajoutent ceux en perte de productivité du patient.

L'analyse principale du fabricant repose sur l'utilisation de l'upadacitinib en monothérapie et sur une approche probabiliste. La présentation des résultats est séquentielle, à savoir de manière croissante en fonction du coût total de traitement dérivé du modèle pharmacoéconomique. Il ressort notamment que le RCUI de l'upadacitinib à la dose de 15 mg serait de [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), comparativement aux traitements topiques standards, et que celui de l'upadacitinib à la dose de 30 mg serait de [redacted] $/QALY gagné, comparativement à la dose de 15 mg. Dans les analyses additionnelles, lorsque l'upadacitinib est administré en ajout aux traitements topiques plutôt qu'en monothérapie, et en optant pour une approche déterministe, les résultats respectifs des comparaisons précédentes sont les suivants : [redacted] et [redacted] $/QALY gagné.

Selon l'INESSS, au regard du positionnement attendu de l'upadacitinib en pratique, il juge que les comparaisons vis-à-vis des traitements topiques et du dupilumab sont pertinentes. Cependant, de l'avis des experts consultés pour les travaux actuels et d'autres antérieurs, le traitement topique devrait être poursuivi avec l'agent biologique et être appliqué localement, où les lésions persistent ; ce n'est qu'en présence d'une disparition complète de celles-ci qu'il devrait être cessé graduellement. De plus, notamment en raison du profil d'innocuité, il est attendu que la dose quotidienne de 30 mg d'upadacitinib soit moins utilisée que celle de 15 mg et qu'elle soit circonscrite dans le temps, par exemple lors d'une période d'exacerbation de la maladie. Sur cette base, les analyses de l'INESSS sont réalisées en intégrant les intrants cliniques et économiques portant sur la dose de 15 mg d'upadacitinib, en ajout aux traitements topiques. Au nombre de 3, elles visent à évaluer l'efficience de l'upadacitinib quant à différents comparateurs jugés pertinents.

Comparaison de l'upadacitinib en ajout aux traitements topiques face à l'utilisation de ces derniers seuls

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Cela repose notamment sur le fait que les états de santé retenus aux fins de la modélisation permettent une simulation appropriée de l'évolution de la maladie. Par ailleurs, les hypothèses cliniques sont bien référencées et appuyées par la documentation scientifique. Toutefois, l'INESSS a relevé certains éléments susceptibles d'influer sur l'estimation du RCUI et a effectué ses analyses avec les modifications suivantes :

- Répondants : Dans l'analyse du fabricant, la probabilité de réponse à 16 semaines provient de la méta-analyse en réseau de Leoncini, laquelle intègre plusieurs comparaisons et dont les données sont récoltées exclusivement auprès de patients qui ont reçu la cyclosporine. Or, ne retenir que cette dernière comme traitement systémique diminue significativement la taille de l'échantillon des groupes ainsi que la validité externe de la comparaison. Entre autres sur cette base et sur le fait que

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

la présente analyse économique vise uniquement à comparer l'upadacitinib en ajout aux traitements topiques à ces derniers seuls, les résultats à 16 semaines de la sous-population ayant fait l'essai préalable d'un agent systémique de l'étude AD Up ont plutôt été retenus par l'INESSS. Il ressort que la probabilité d'obtenir un score EASI75 pour les deux groupes est modulée à la baisse.

- Perte d'efficacité cumulative pour les traitements topiques : Les données au-delà de la première année proviennent de la documentation scientifique (van der Schaft 2015). Cette étude rétrospective avait pour objectif d'évaluer la durée d'un traitement avec la cyclosporine chez des patients aux prises avec une DA grave. Un enjeu de validité externe est toutefois décelé dans l'utilisation de ce proxy, puisqu'il est établi que les immunosuppresseurs oraux ont un profil d'innocuité moins favorable que celui des traitements topiques et une proportion non négligeable de patients de l'étude a cessé la cyclosporine pour cause d'effets indésirables. Par ailleurs, bien qu'il soit attendu que les patients aient tendance à interrompre leurs corticostéroïdes topiques et leurs émollients dès l'atteinte d'une réponse satisfaisante, la réponse serait maintenue pendant un certain temps malgré la cessation de leur usage et, en présence d'une rechute, le traitement serait repris. Bien qu'une incertitude réside à ce niveau, l'INESSS retient les valeurs proposées par le fabricant dans son analyse, à défaut d'en avoir de meilleures. Toutefois, des analyses supplémentaires ont été réalisées afin de tester la sensibilité des résultats à ce paramètre : les probabilités d'abandon et de perte d'efficacité ont été mises équivalentes à celles de l'upadacitinib (analyse déterministe 2a), des valeurs alternatives de perte d'efficacité proposées par le fabricant ont été retenues (25, 50 et 75 % pour les années 2, 3 et 4, puis 100 % par la suite ; analyse déterministe 2b) et les valeurs de perte d'efficacité présentées dans le rapport du NICE ont été considérées (analyse déterministe 2c).
- Valeur d'utilité : Dans la modélisation du fabricant, chez les patients qui perdent leur réponse à l'upadacitinib au-delà de la première année, les hypothèses suivantes sont émises : le traitement actif est cessé, les traitements topiques sont poursuivis et la valeur d'utilité retenue (0,68) est celle d'un patient non répondant. Chez les personnes qui perdent leur réponse aux traitements topiques, il est plutôt supposé qu'elles retournent à la valeur d'utilité de base (0,58). Or, l'INESSS a décelé certaines limites à cette approche. D'une part, il serait hasardeux de supposer que les patients qui reçoivent les traitements topiques à la suite d'une perte de réponse à l'upadacitinib maintiendraient, au fil des années, une préférence accrue envers l'état de non-réponse par rapport à ceux qui ont toujours reçu les traitements topiques ; une même valeur pour les deux groupes est ainsi jugée plus adéquate. D'autre part, bien qu'elle ait été récoltée dans les études pivots portant sur la population ayant une DA modérée à grave, la valeur d'utilité de base est jugée très faible, en-deçà de celle retenue pour une atteinte exclusivement grave (INESSS 2021) et de celles retenues dans des évaluations d'autres organismes ou de l'INESSS pour la forme modérée à grave. La valeur d'utilité proposée par le fabricant pour un sujet non-répondant est donc retenue aux fins de l'analyse principale. Un bémol est cependant à noter puisque, bien qu'elle découle de l'étude clinique, elle a été récoltée chez des patients qui n'ont pas obtenu de diminution minimale de 75 % de leur score EASI à la suite de 16 semaines de traitement. Puisqu'ils pouvaient poursuivre leur traitement au-delà de cette période, malgré l'atteinte d'un score sous le seuil recherché, un certain effet du traitement pouvait être ressenti par le patient, influençant à la hausse ses mesures de préférence ; en pratique, l'upadacitinib sera cessé. La valeur retenue pour un sujet non-répondant pourrait ainsi être surestimée, mais d'une ampleur qui ne peut être quantifiée. En raison de l'incertitude qui subsiste autour des valeurs d'utilité, une analyse de sensibilité a été réalisée, dans laquelle celles retenues dans les évaluations du dupilumab ont été testées.

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

- Coûts : Le fabricant a considéré ceux des ressources médicales selon 3 catégories, à savoir les coûts liés aux traitements (autres que ceux d'acquisition), les coûts en corticostéroïdes topiques concomitants et les coûts médicaux directs. Toutefois, notamment parce que ces derniers sont présentés de manière agrégée et que l'information quant à ce qu'ils incluent est parcellaire, les catégories ne semblent pas mutuellement exclusives et des chevauchements sont possibles. De plus, l'hospitalisation pour la prise en charge d'une DA non maîtrisée n'est pas jugée représentative de la pratique québécoise. En raison de ces éléments, l'INESSS utilise plutôt une approche qui repose sur une utilisation détaillée des ressources médicales, propre à l'état de santé (sujet répondant versus non répondant). Il s'agit par ailleurs d'une approche qui est concordante avec celle retenue lors de l'évaluation du dupilumab. De surcroît, aux fins du calcul du coût de traitement, le fabricant a considéré une observance de plus de 96 % pour l'upadacitinib pour la durée du modèle. Cette valeur se base toutefois sur ce qui est observé dans les études pivots au cours des 16 premières semaines à double insu et est ensuite transposée sur 10 ans. Puisqu'elle est empreinte d'incertitude, une valeur alternative a été testée en analyse de sensibilité ; celle retenue ([redacted] %) provient du rapport des réviseurs de Santé Canada, citant une étude de prolongation réalisée dans un contexte japonais qui n'a pas été appréciée dans le cadre des présents travaux.

Des limites importantes ont aussi été relevées, lesquelles sont discutées ci-dessous.

- Définition d'un répondant : Dans l'analyse pharmacoéconomique du fabricant, ainsi que dans celle de l'INESSS, la réponse au traitement est définie exclusivement par une amélioration d'au moins 75 % du score EASI par rapport à la valeur de base. Toutefois, aux vues du critère de renouvellement considéré dans l'indication reconnue pour le paiement de l'upadacitinib, un patient peut également répondre au traitement s'il a une amélioration d'au moins 50 % du score EASI ou s'il a une amélioration importante des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale, combinée à une diminution d'au moins 5 points au questionnaire cDLQI par rapport aux valeurs de base. Bien qu'il soit difficile d'estimer cette proportion, il est possible de croire que le modèle pharmacoéconomique sous-estime la proportion de répondants, tant à l'upadacitinib en ajout aux traitements topiques qu'aux traitements topiques seuls.
- Dose quotidienne de l'upadacitinib : Comme il en a été fait mention précédemment, la dose principalement utilisée en pratique sera vraisemblablement celle de 15 mg. Or, les patients qui n'obtiennent pas un contrôle adéquat avec cette dernière ou qui sont aux prises avec une atteinte grave pourraient plutôt avoir recours à la dose quotidienne de 30 mg. Cependant, en raison du devis des études cliniques, il n'existe aucune donnée clinique portant sur des patients qui auraient vu leur dose être titrée à la hausse en raison d'une réponse sous-optimale. Par ailleurs, il est attendu que la dose de 30 mg soit administrée pendant une période donnée plutôt que de manière chronique, qui variera en fonction du délai requis pour l'atteinte d'une réponse satisfaisante. Sur la base de ces éléments, une atteinte à la validité externe de l'analyse pharmacoéconomique est notée et l'effet sur le résultat est inconnu, puisque les coûts autant que les bénéfices de santé seraient influencés.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'upadacitinib (15 mg), en ajout aux traitements topiques, aux traitements topiques seuls pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave, à la suite d'un traitement systémique

	Δ QALY	**Δ cCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT			
SCÉNARIO (APPROCHE DÉTERMINISTE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS			
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES DÉTERMINISTES[a]			
1.Répondants	0,99	42 537	42 839
2. Perte d'efficacité cumulative pour les traitements topiques			
2a. Perte et abandons équivalents à ceux de l'upadacitinib	0,59	51 944	87 819
2b. Perte mitoyenne	1,01	47 169	46 753
2c. Perte plus importante	1,09	46 096	42 439
3. Valeur utilité			
3a. Valeur d'un non répondant pour les traitements topiques	0,56	46 207	82 664
3b. Valeurs de l'évaluation du dupilumab (INESSS 2020)	0,82	46 207	56 334
4. Coûts			
4a. Ressources médicales	1,07	57 399	53 491
4b. Observance à l'upadacitinib	1,07	37 650	35 087
4c. Rechutes[b]	1,07	45 907	42 782
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)			
1 + 3a + 4a	0,51	52 779	103 077[c]
ANALYSES DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO INFÉRIEUR			
1 + 2c + 3b + 4a + 4b	0,76	45 009	59 575
ANALYSES DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO SUPÉRIEUR			
1 + 2a + 3a + 4a	0,38	55 271	144 384

ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; EASI75 : Amélioration d'au moins 75 % au *Eczema Area and Severity Index*; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario du fabricant. Il s'agit notamment de l'intégration des coûts en services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste, de la modulation à la hausse de la perte de productivité pour un répondant et un non répondant et de l'application d'un début plus précoce de l'effet pour les traitements topiques.

b La probabilité de rechute est fonction de l'état de santé (répondant ou non répondant) plutôt que du traitement reçu ; bien qu'une incertitude subsiste quant à la valeur à retenir pour chacun des états, le résultat est peu sensible à ce paramètre.

c Le choix de la perspective a un effet marginal sur les résultats.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 103 077 $/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, lesquelles portent notamment sur la perte d'efficacité pour les traitements topiques et sur l'observance à l'upadacitinib, il varie de 59 575 $ à 144 384 $ /QALY gagné. Finalement, pour que le RCUI du scénario de base atteigne 50 000 ou 100 000 $/QALY gagné, un prix de vente garanti inférieur d'environ 43 ou 3 %, respectivement, doit être supposé.

Comparaison de l'upadacitinib aux immunosuppresseurs oraux

À la demande de l'INESSS, le fabricant a fourni une analyse dans laquelle l'upadacitinib est comparé aux immunosuppresseurs oraux, qui repose sur celle réalisée pour la soumission à l'Agence canadienne des

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

médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). De fait, bien qu'ils ne soient pas homologués pour la DA au Canada, ils sont recommandés par les lignes directrices des sociétés savantes et sont utilisés en pratique. L'analyse repose sur une comparaison naïve vis-à-vis de la cyclosporine. Le devis est justifié par le fait que les deux études retenues pour les immunosuppresseurs ne comportent pas de données permettant une comparaison indirecte ajustée avec celles de l'upadacitinib. En raison de la faiblesse de ce devis, et du fait que d'importantes disparités existent entre les études, notamment au regard du score EASI de base des patients, l'INESSS juge trop hasardeux de retenir les conclusions qui en découlent. Il note par ailleurs, comme rapporté par les auteurs d'une des 2 études retenues aux fins de la comparaison, que les données cliniques appuyant l'usage des immunosuppresseurs dans la documentation scientifique sont limitées, qu'elles portent sur un faible nombre de patients, que le score EASI n'est pas toujours présenté et que, lorsqu'il est disponible, c'est en-deçà des 16 semaines usuelles rencontrées dans les études portant sur les agents biologiques. Ainsi, il reconnaît que, en raison de la paucité des données, il n'est pas possible de réaliser un devis permettant des ajustements et ainsi une réduction de l'hétérogénéité à l'origine de l'incertitude manifeste envers les résultats. Sur cette base, il n'est pas possible de tirer de constats pharmacoéconomiques face aux immunosuppresseurs oraux et ainsi de déterminer si le coût plus élevé de l'upadacitinib est justifié.

Comparaison de l'upadacitinib au dupilumab, tous deux en ajout aux traitements topiques

Bien qu'il soit admis par les experts consultés que la très grande majorité des patients admissibles à un traitement systémique fassent actuellement l'essai du dupilumab plutôt que des immunosuppresseurs oraux, il ne peut être écarté que certains patients aient pu débuter un immunosuppresseur oral avant l'inscription du dupilumab. Ainsi, bien que de moindre importance, le dupilumab est également considéré comme étant un comparateur adéquat à l'upadacitinib. Cependant, puisque la comparaison indirecte utilisée par le fabricant pour cette comparaison repose exclusivement sur l'étude Heads Up pour l'upadacitinib, laquelle n'évaluait que la dose de 30 mg, elle ne peut être retenue comme source d'intrants du modèle pharmacoéconomique. Bien qu'elle ne soit pas réalisée exclusivement chez une population de patients ayant fait l'usage préalable d'un traitement systémique, la méta-analyse en réseau réalisée par ICER (Atlas 2021) a été jugée davantage pertinente par l'INESSS et a ainsi été retenue. Ce choix repose notamment sur le fait que la réponse à l'upadacitinib semble similaire entre les études cliniques, qu'il y ait eu essai préalable d'un traitement systémique ou non. Finalement, l'INESSS a préconisé un devis d'analyse coût-conséquences puisque, d'une part, une similarité d'efficacité est constatée entre la dose de 15 mg d'upadacitinib et le dupilumab et, d'autre part, l'utilisation d'une modélisation standard fondée sur des données provenant d'études cliniques et étant extrapolées sur un horizon temporel de 10 ans ne permet pas de mettre adéquatement en relief les inquiétudes liées au profil d'innocuité de l'upadacitinib.

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

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant l'upadacitinib (15 mg) au dupilumab, tous deux en ajout aux traitements topiques, pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave, à la suite d'un traitement systémique (INESSS)

	Upadacitinib (15 mg) en ajout aux traitements topiques	**Dupilumab en ajout aux traitements topiques**
Efficacité à 16 semaines[a] (score EASI75)	Risque relatif de l'upadacitinib (intervalle de crédibilité à 95 %) : 1,09 (0,93 à 1,26)	
Profil d'innocuité Court terme[b] Long terme	Acné Mises en garde et précautions importantes dans la monographie[c]	Réactions au site d'injection Conjonctivites Comparable à ce qui est observé dans les études à 52 semaines[a]
Administration Voie Fréquence Concomitance	Orale Quotidienne Avec traitement topiques seulement[d]	Sous-cutanée Toutes les 2 semaines Avec traitement topiques ou immunosuppresseurs oraux
	La voie orale peut être avantageuse pour certains patients mais peut également être à l'origine d'une moins bonne observance	
Surveillance et examens de laboratoire (selon la monographie)	Évaluation hématologique, lipidique et hépatique (enzymes) avant l'instauration du traitement, puis conformément aux modalités usuelles de prise en charge	Aucun suivi particulier
	Désavantage l'upadacitinib	
Coût de traitement annuel[d]	[redacted] $[e]	An 1 : 26 119 $ Années subséquentes : 25 151 $
	Avantage l'upadacitinib	

EASI75 : Amélioration d'au moins 75 % au *Eczema Area and Severity Index.*

a Ce résultat provient de la méta-analyse en réseau publiée par l'*Institute of Clinical and Economic Review* (Atlas 2021).

b Les effets rapportés sont ceux de tout grade qui se distinguent d'au moins 5 % comparativement au placebo, en ajout aux traitements topiques. Ils proviennent respectivement des études AD Up (Reich 2021), à 16 semaines, et LIBERTY AD CHRONOS (Blauvelt 2016), à 52 semaines.

c Ont été observés : des cas de lymphomes et d'autres cancers, des cas de thromboses chez des patients traités pour des maladies inflammatoires (dont certains graves, voire fatals) et un risque accru d'infections graves pouvant nécessiter une hospitalisation ou entraîner la mort (la plupart prenaient des immunosuppresseurs en concomitance).

d Ce coût tient compte de celui d'acquisition des traitements, celui moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

e Chez les patients qui n'obtiennent pas un contrôle adéquat avec la dose quotidienne de 15 mg ou qui ont une atteinte grave, la dose de 30 mg pourrait être utilisée ; son coût de traitement annuel est alors rehaussé à [redacted] $. Cependant, en raison de son profil d'innocuité, il est attendu que cette dernière soit administrée pendant une période circonscrite dans le temps. Puisqu'elle variera en fonction du délai requis pour l'atteinte d'une réponse satisfaisante, le coût de traitement annuel moyen chez un patient ne peut être adéquatement estimé.

Notons que le dupilumab a fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle et que toute réduction de son prix diminue le différentiel de coût de traitement annuel avec celui de l'upadacitinib.

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

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Le fardeau imposé par la DA modérée à grave sur la vie de la population adolescente et adulte peut être lourd et multifactoriel. Les répercussions négatives sur la qualité de vie touchent plusieurs domaines, dont le sommeil, les relations et le rendement scolaire, et peut être à l'origine de dépressions (Ezzedine 2020). De plus, surtout lorsque l'atteinte est grave, elle peut entraîner, chez l'adolescent, de l'intimidation de la part des autres, une baisse de l'estime de soi et des difficultés dans leurs relations sociales. Des répercussions négatives sur les performances scolaires sont également possibles en lien avec l'absentéisme scolaire, les troubles de sommeil et leurs répercussions sur la concentration. Par ailleurs, le fardeau imposé par la DA sur la vie de la population adolescente peut également avoir une incidence sur les parents ou les proches aidants. Ces derniers peuvent vivre de l'anxiété et la maladie peut nuire au fonctionnement familial.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription sur les listes de l'upadacitinib pour le traitement des personnes âgées de 12 ans ou plus, atteintes de DA modérée à grave ayant eu une exposition préalable à un traitement systémique. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADOLESCENTE ADMISSIBLE AU TRAITEMENT (12 ANS À MOINS DE 18 ANS)		
Taux de prévalence de la DA	[redacted] %	9,4 %
Proportion de patients admissibles à un traitement systémique[a] (parmi ceux ayant une atteinte modérée à grave, ayant reçu un traitement topique et dont la condition n'est pas maîtrisée)[b]	[redacted] %	30 %
Proportion cumulative de patients recevant un traitement biologique (sur 3 ans)	s. o.	19, 38 et 50 %
Nombre annuel cumulatif de personnes qui auront reçu ou qui recevront un traitement biologique (sur 3 ans)[d]	s. o.	164, 330 et 439
Proportion de patients dont la condition n'est pas adéquatement maîtrisée par un traitement systémique	[redacted]%	Cumulatif dans le temps[c]
Nombre annuel cumulatif de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)[d]	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.
POPULATION ADULTE ADMISSIBLE AU TRAITEMENT (18 ANS OU PLUS)		
Proportion de patients ayant une DA modérée à grave, recevant un traitement topique mais dont la condition n'est pas maîtrisée	[redacted] %	0,5 %
Proportion de patients qui sont admissibles à un traitement systémique[a]	[redacted] %	15 %
Proportion cumulative de patients ayant fait l'essai d'un traitement biologique (sur 3 ans)	s. o.	52, 66 et 80 %
Nombre annuel cumulatif de personnes qui auront reçu ou qui recevront un traitement biologique (sur 3 ans)[d]	s. o.	1 347, 1 725 et 2 109
Pourcentage de patients dont la condition n'est pas adéquatement maîtrisée par un traitement systémique	[redacted] %	Cumulatif dans le temps[c]
Nombre annuel cumulatif de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)[d]	[redacted], [redacted] et [redacted]	s. o.

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

MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'upadacitinib	[redacted], [redacted] et [redacted] % (sur 3 ans)	5 et 80 %[f]
Principale provenance de ces parts de marché		
Dupilumab	[redacted] %	100 %[f]
Autres traitements systémiques[g]	[redacted] %	50 %[f]
Corticostéroïdes topiques	s. o.	50 %[f]
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Intégration des patients dans l'analyse	En début d'année	Graduelle
Coût moyen de traitement	Par année	Par ordonnance[h]
Upadacitinib	[redacted] $	[redacted] $
Dupilumab	[redacted] $	2 063 $ (en maintien)
Autres traitements systémiques[g]	[redacted] à [redacted] $	167 à 202 $
Corticostéroïdes topiques	s. o.	48 $

DA : Dermatite atopique ; EASI75 : Amélioration d'au moins 75 % au *Eczema Area and Severity Index* ; s. o. : sans objet.

a Pour le fabricant, les traitements systémiques se définissent par les stéroïdes et les agents biologiques, alors qu'aux fins de l'analyse de l'INESSS, il s'agit exclusivement du dupilumab.

b Les pourcentages relatifs à chaque hypothèse sont respectivement de [redacted], [redacted] et [redacted] % (fabricant) et de 44,2, 90,5 et 55 % (INESSS).

c À la suite d'une non-atteinte de la réponse EASI75 à la semaine 16, à la suite d'une perte de la réponse dans la première année de traitement ou dans les années subséquentes et à la suite d'un abandon du traitement, toutes causes confondues.

d Parmi les patients qui sont couverts par la portion publique du régime d'assurance médicaments, à savoir 27,5 % pour la population adolescente et 48 % pour les adultes.

e Ce pourcentage cumulatif se base sur une prévalence de la DA de [redacted] % ainsi que sur une proportion de [redacted] % pour l'intensité modérée à grave, de [redacted] % pour l'usage d'un traitement topique et de [redacted] % pour une non contrôle de la maladie avec ces derniers.

f Parmi les patients nouvellement admissibles à un traitement biologique, il est supposé que 5 % recevront l'upadacitinib aux dépends du dupilumab et parmi les patients ayant fait l'essai du dupilumab, il est supposé que 80 % recevront l'upadacitinib aux dépends, à part égale, des immunosuppresseurs oraux et des corticostéroïdes topiques.

g Pour le fabricant, il s'agit de la cyclosporine, du méthotrexate, de l'azathioprine et du mycophénolate mofétil, alors que dans l'analyse de l'INESSS, en raison de son utilisation marginale selon les experts consultés, l'azathioprine n'est pas considérée.

h Les ordonnances sont standardisées pour une durée de 30 jours et, en plus du coût d'acquisition du médicament, celui en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste est considérée.

Selon le fabricant, des économies de [redacted] $ sont anticipées sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'upadacitinib, et ce, pour le traitement de [redacted] patients.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire anticipé pour la population ciblée par l'indication demandée. De plus, les hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement sont bien référencées, bon nombre sont jugées plausibles et le choix des comparateurs est somme toute adéquat. Néanmoins, il ne peut adhérer à la totalité des hypothèses formulées et a apporté des modifications. Celles présentées ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats.

- Population admissible au traitement : Selon les experts consultés, l'upadacitinib sera utilisé à la suite du dupilumab chez la vaste majorité des patients. Ainsi, les hypothèses émises récemment dans les évaluations du dupilumab ont été utilisées de nouveau afin d'estimer la population qui fera l'essai de ce traitement biologique dans les 3 années couvertes par la présente analyse. Il convient de noter que, pour les adultes, les statistiques de facturation de la RAMQ (1er octobre 2019 au 30 septembre 2021) ont permis de confirmer l'exactitude des estimations pour les 2 premières années de remboursement du dupilumab. Par ailleurs, il ne peut être exclu que les

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

immunosuppresseurs oraux soient utilisés directement à la suite des traitements topiques, comme cela est recommandé dans le reste du Canada ou en raison de leur début d'utilisation avant l'inscription du dupilumab. Cette population, estimée à 5 % des patients nouvellement admissibles à un traitement biologique, s'ajoute donc aux estimations précédentes afin de dériver la population totale pouvant bénéficier de l'upadacitinib. Finalement, de manière propre à chacune des populations, les modifications suivantes ont été apportées :

– Adolescents : Les valeurs considérées pour la prévalence de la DA ainsi que pour la proportion de patients admissibles à un traitement systémique et recevant un traitement biologique sont les mêmes que celles retenues lors de l'évaluation récente du dupilumab (INESSS 2020). Cela s'appuie sur le fait que la présente évaluation est réalisée au tout début de la 1re année couverte dans l'analyse antérieure et que les experts consultés reconnaissent que ces hypothèses sont toujours valides. Cependant, il est ressorti des discussions avec les experts qu'il ne peut être exclu que la proportion de DA d'intensité modérée à grave soit inférieure en pratique. Une valeur moindre (établie à 35 %) a ainsi été testée en analyse de sensibilité.
– Adultes : Grâce à l'approche du suivi longitudinal, il est possible d'estimer avec davantage de précision le pourcentage cumulatif des patients ayant débuté un traitement avec le dupilumab depuis son inscription sur les listes, parmi ceux qui y sont admissibles. Les sujets de cette cohorte qui auront cessé le dupilumab, pour cause de non-réponse ou autre, seront les principaux candidats potentiels à recevoir l'upadacitinib. Cela diffère des hypothèses émises par le fabricant, qui estime plutôt que [redacted] % des patients dont la maladie n'est pas maîtrisée adéquatement par un traitement topique seraient admissibles à un traitement systémique (stéroïdes et agents biologiques) et que de ceux-ci, un pourcentage fixe n'aurait pas une réponse satisfaisante.

- Proportion de patients dont la condition n'est pas adéquatement maîtrisée par un traitement systémique : Sur la base d'une analyse des données de la RAMQ, le fabricant suppose que [redacted] % des patients avec une DA modérée à grave aurait eu une exposition à la prednisone. Bien qu'il stipule que cette valeur puisse représenter une surestimation, il la retient dans son analyse. Selon l'INESSS, ce proxy surestime grandement la proportion réellement anticipée, puisque la prednisone est utilisée en ajout, à court terme, afin de maîtriser une rechute plutôt que de manière chronique comme peut l'être un immunosuppresseur oral ou un traitement biologique. Ainsi, afin d'estimer le nombre annuel de patients dont la condition n'est pas adéquatement maîtrisée par un agent systémique, il a plutôt réalisé un suivi longitudinal des sujets ayant débuté un traitement avec le dupilumab. Au cours de celui-ci, différents pourcentages ont été appliqués à des moments précis afin de tenir compte de l'absence de réponse EASI75 à la semaine 16, de la perte de réponse et des abandons de toute cause. Puisqu'il est supposé que l'efficacité du dupilumab et de l'upadacitinib est comparable, les mêmes valeurs ont été retenues. Pour l'atteinte de la réponse EASI75, celle mitoyenne de l'étude CHRONOS (69 %) et de l'analyse de sous-groupe AD Up (63 %) a été appliquée. À titre informatif, en utilisant la poursuite du traitement au-delà du 4e mois comme proxy, les statistiques de facturation de la RAMQ confirment que la proportion de patients adultes obtenant une réponse au dupilumab recoupe celle de CHRONOS.
- Parts de marché de l'upadacitinib et provenance : Selon le fabricant, parmi les patients dont la condition n'est pas adéquatement maîtrisée par un traitement systémique, un peu plus de [redacted] % auront, au terme de la 3e année de l'analyse, reçu un traitement par l'upadacitinib. Ces parts de marché proviendraient principalement de personnes qui, autrement, auraient reçu le dupilumab. Selon les experts consultés par l'INESSS, le standard de soin des traitements systémiques est sans

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

contredit le dupilumab. Ainsi, comme il en a été fait mention précédemment, l'upadacitinib serait utilisé à la suite d'un essai infructueux de celui-ci, remplaçant un immunosuppresseur oral ou évitant le retour aux corticostéroïdes topiques à 80 % des patients. Le dupilumab est également considéré dans l'analyse de l'INESSS comme étant un comparateur adéquat, mais seulement pour une faible proportion de sujets, à savoir la modeste population qui aurait reçu un immunosuppresseur oral en première intention à la suite d'un traitement topique. Les modifications apportées quant à la provenance des parts de marché font basculer les économies estimées par le fabricant en coûts.

De plus, quelques limites ont été relevées, dont les deux plus significatives sont celles précédemment discutées dans l'analyse pharmacoéconomique comparativement aux traitements topiques. Il s'agit de la proportion de sujets répondants à la semaine 16, qui peut être sous-estimée en raison de la définition retenue dans l'essai clinique, et de l'utilisation possible de la dose quotidienne de 30 mg, pour une durée et chez un nombre de patients indéterminés. Elles auraient pour effet de hausser les estimations budgétaires, d'une part puisqu'un nombre plus important de sujets poursuivraient le traitement sur une plus longue période et d'autre part, puisque le coût d'acquisition serait doublé ; l'ampleur est cependant inestimable.

Impacts budgétaires de l'inscription de Rinvoq[MC] sur les listes des médicaments pour les patients âgés de 12 ans ou plus, chez qui la dermatite atopique d'intensité modérée à grave n'est pas maîtrisée adéquatement par un traitement systémique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	3 850 806 $	7 303 644 $	9 749 674 $	20 904 124 $
Nombre de personnes	536	835	1 116	1 574[c]
IMPACT NET[a,d]				
RAMQ	3 088 301 $	6 508 443 $	8 749 178 $	18 345 922 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[e]		13 074 544 $
		Scénario supérieur[f]		21 492 403 $

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.
b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion moindre d'adolescents ayant une atteinte modérée à grave (35 % au lieu de 44,2 %), du fait que 10 % (plutôt que 5 %) des patients recevraient l'upadacitinib plutôt que le dupilumab à la suite de l'essai infructueux d'un immunosuppresseur oral et de l'hypothèse selon laquelle les parts de marché de l'upadacitinib suivant l'essai du dupilumab seront de 60 % (à la place de 80 %).
f Les estimations sont réalisées en tenant compte de l'utilisation continue de la posologie quotidienne de 30 mg chez 25 % des patients.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 18,3 M$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'upadacitinib. Ces estimations s'appuient sur l'hypothèse selon laquelle 1 574 patients seraient traités au cours de cette période.

À partir de l'analyse pharmacoéconomique principale, où l'upadacitinib en ajout aux traitements topiques est comparé à ces derniers, il a été établi qu'un prix de vente garanti inférieur de 43 et 3 % permettrait

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

d'atteindre un RCUI de 50 000 et 100 000 $/QALY gagné, respectivement. Lorsque ces pourcentages sont appliqués aux estimations budgétaires, il ressort que des coûts additionnels respectifs de l'ordre de 9,4 et 17,7 M$ seraient plutôt engendrés sur le budget de la RAMQ.

Incidence budgétaire de l'inscription de Rinvoq[MC] traduite en autres ressources médicales du système de santé

L'inscription de l'upadacitinib représente un coût important pour le système de santé québécois estimé à environ 18,3 M$ pour le traitement de 1 574 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts sur 3 ans et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

Coûts en soins de santé équivalent à 18 345 922 $ sur 3 ans (INESSS)

Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	85 $ / heure	215 834 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	84 400 $ / place	217 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 $ / lit	245 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	256 $ / jour	71 664 jours

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Le dupilumab est le seul agent biologique actuellement inscrit pour le traitement de la DA modérée à grave. Il existe donc un besoin pour des options de traitement additionnelles, particulièrement pour des médicaments efficaces et bien tolérés avec un mécanisme d'action différent.
- Les données évaluées permettent de reconnaître des bénéfices cliniques de l'upadacitinib, pour réduire la symptomatologie de la DA modérée à grave, notamment pour faire disparaître complètement, ou presque, les lésions cutanées, diminuer le prurit et améliorer la qualité de vie des patients, et ce, autant en monothérapie qu'en combinaison avec un corticostéroïde topique. L'ampleur de ces réductions est cliniquement significative.
- Une méta-analyse en réseau indique que l'upadacitinib à la dose de 15 mg est au moins aussi efficace que le dupilumab.
- Le profil d'innocuité de l'upadacitinib est somme toute acceptable, principalement à la dose de 15 mg, et ce, peu importe l'âge ou l'exposition antérieure des sujets à un traitement systémique. Bien qu'il soit plus défavorable à la dose de 30 mg, cette dose ne représente pas celle qui serait le plus fréquemment utilisée en pratique.
- Ce médicament pourrait combler un besoin de santé pour les patients atteints de DA modérée à grave ne répondant pas au moins un traitement systémique (p. ex., le dupilumab).

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

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le coût annuel d'acquisition de l'upadacitinib, pour une administration quotidienne de 15 mg, est de [redacted] $. Chez les patients qui n'obtiennent pas un contrôle adéquat avec cette dernière ou qui sont aux prises avec une DA grave, la dose quotidienne de 30 mg peut être utilisée ; son coût annuel est de [redacted] $. Ces coûts sont plus élevés que ceux des traitements topiques auxquels ils s'ajoutent, que ceux des immunosuppresseurs oraux (141 à 7 760 $) et se situent de part et d'autre de celui du traitement de maintien avec le dupilumab (24 394 $).
- Pour l'évaluation du rapport entre le coût et l'efficacité de l'upadacitinib en ajout aux traitements topiques, 3 comparaisons sont retenues :
  - face aux traitements topiques seuls (tels les corticostéroïdes topiques), comparaison jugée être la plus pertinente, le RCUI surpasse 100 000 $/QALY gagné;
  - lorsque comparée aux immunosuppresseurs oraux (cyclosporine, mycophénolate mofétil, etc.), l'efficience ne peut être estimée en raison de la paucité des données de ces derniers pour le traitement de la DA modérée à grave ;
  - versus le dupilumab, il ressort principalement de l'analyse coût-conséquences que l'efficacité des agents biologiques serait comparable, que le profil d'innocuité de l'upadacitinib serait défavorable, mais que le coût de ce dernier serait moins élevé. Il convient de noter que, tant chez les adolescents que chez les adultes, le dupilumab a été considéré comme étant une stratégie inefficiente.

Fardeau budgétaire

- Des coûts d'environ 18,3 M$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ dans les 3 premières années suivant l'inscription de l'upadacitinib. Ces estimations s'appuient sur l'hypothèse selon laquelle 1 574 patients amorceraient le traitement au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Rinvoq[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave des patients âgés de 12 ans ou plus ayant déjà reçu au moins un traitement systémique.

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

Motifs de la position unanime

- Après une période de 16 semaines de traitement, l'upadacitinib est plus efficace que le placebo pour réduire la symptomatologie de la dermatite atopique, notamment pour faire disparaître complètement ou presque les lésions cutanées, diminuer le prurit ainsi qu'améliorer la qualité de vie, autant en monothérapie qu'en combinaison avec un corticostéroïde topique.
- L'efficacité de l'upadacitinib se maintient jusqu'à 52 semaines de traitement.
- Des données exploratoires montrent que dans les études comparant l'upadacitinib au placebo, aucune efficacité ou innocuité différentielle n'est observée selon l'âge et les antécédents de traitements des patients.

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

- Une méta-analyse en réseau indique que la dose de 15 mg est au moins aussi efficace que le dupilumab.
- Le profil d'innocuité de l'upadacitinib à la dose de 15 mg est acceptable, mais il serait plus défavorable à la dose de 30 mg. Les cliniciens sont d'avis qu'ils cibleront les populations à traiter, en évitant de prescrire une dose de 30 mg aux patients les plus à risques. Ce faisant, la dose de 30 mg ne serait pas celle utilisée pour la majorité des patients.
- Ce médicament pourrait combler un besoin de santé considéré comme important dans la population adulte et adolescente, souffrant de dermatite atopique modérée à grave réfractaire, notamment lorsque le dupilumab est inefficace, non toléré ou contre-indiqué.
- De la comparaison ayant permis d'établir le rapport entre le coût et l'efficacité de l'upadacitinib en ajout aux traitements topiques, il ressort qu'il constituerait une stratégie inefficiente. Par ailleurs, bien qu'étant une comparaison de moindre importance, il ne peut être établi avec certitude que les coûts moindres observés avec l'upadacitinib en feraient une option efficiente vis-à-vis du dupilumab, en raison de son profil d'innocuité qui lui serait défavorable. Les membres rappellent que le dupilumab avait été jugé non efficient, tant chez adolescents que chez les adultes.
- Les membres constatent que le traitement de plus de 1 500 patients entraînerait des coûts importants sur le budget des établissements de santé.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'upadacitinib pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave des patients âgés de 12 ans ou plus ayant déjà reçu au moins un traitement systémique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Il convient de rappeler que l'INESSS a recommandé au ministre de modifier l'indication reconnue du dupilumab pour le traitement de la DA modérée à grave chez les patients âgés de 12 ans ou plus sur les listes des médicaments, afin de permettre également son utilisation chez les personnes de 12 ans ou plus ayant une atteinte grave au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale (ou une combinaison d'entre eux) (INESSS 2021). Dans un souci de cohérence, l'indication de paiement proposée dans le présent avis prévoit d'emblée des conditions qui permettraient le remboursement de l'upadacitinib chez les patients ayant des atteintes graves aux zones localisées.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Atlas SJ, Brouwer E, Fox G, et coll.** JAK inhibitors and monoclonal antibodies for the treatment of atopic dermatitis: effectiveness and value; final evidence report. ICER August 17, 2021. https://icer.org/wp-content/uploads/2021/08/Atopic-Dermatitis_Final-Evidence-Report_081721.pdf.
- **Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et coll.** Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. Allergy 2018;73(6):1284-93.
- **Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et coll.** Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;389(10086):2287-303.
- **Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et coll.** Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial. JAMA Dermatol 2021a;157(9):1047-55.

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

- **BlauveltA, Ladizinski B, Prajapati VH, et coll.** Efficacy and safety of switching from dupilumab to upadacitinib or continuous upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label extension trial. 30th European Academy of Dermatology and Venereology Congress 2021b.D1T01.3B. Disponible à:https://abbvie1.outsystemsenterprise.com/GMAEventPublications/Assets.aspx?ConferenceId=252
- **Corporation Abbvie**. Rinvoq[MC]. Monographie de produit. Date de révision : 5 octobre 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063404.PDF.
- **Ezzedine K, Shourick J, Merhand S, et coll.** Impact of atopic dermatitis in adolescents and their parents: a french study. Acta Derm Venereol 2020;100(17):adv00294.
- **Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et coll.** Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. Lancet 2021;397(10290):2151-68.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Dupixent[MC] – Dermatite atopique. Québec. Qc :INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2018/Dupixent_2018_04.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Dupixent[MC] – Dermatite atopique (adolescents). Québec. Qc : INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2020/Dupixent_Ado_2020_06.pdf.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Single Technology Appraisal - Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [TA534]. London, UK;2018.
- **Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, et coll.** Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2021;397(10290):2169-81.
- **Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, et coll.** Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. Ann Allergy Asthma Immunol 2021a;126(4):417-28.
- **Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, et coll.** Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. J Allergy Clin Immunol 2021b:S0091-6749(21)01212-4.
- **Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, et coll.** Efficacy and safety of upadacitinib in patients with atopic dermatitis: results through week 52 from replicate, phase 3, randomized,double-blind, placebo-controlled studies: Measure Up 1 and Measure Up 2. Dermatology Education Foundation (DEF) Essential Resource Meeting (DERM2021), August 5–8, 2021.
- **van der Schaft J, Politiek K, van den Reek J, et coll.** Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol2015;172(6):1621-7.
- **van Hout B, Janssen MF, Feng YS, et coll.** Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value Health 2012;15(5):708-15.
- **Wang HY, Pizzichini MMM, Becker AB, et coll.** Disparate geographic prevalences of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema among adolescents in five Canadian cities. Pediatr Allergy Immunol. 21;867-77. 2010.
- **Weinstein M, Barber K, Bergman J, et coll.** Atopic dermatitis: A practical guide to management 2020. Eczema Society of Canada. Fourth Edition. [En ligne. Page consultée le 1 août 2021] Disponible à : https://eczemahelp.ca/wp-content/uploads/hcp-resources/ESC-Atopic-Dermatitis-A-Practical-Guide-to-Management-HCP-Guideline-2020-PUBLISHED-1.pdf.
- **Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et coll.** Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2022;386(4):316-26.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

SIMLANDI[MC]

Traitement de l'arthrite psoriasique, de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis en plaques et de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Simlandi
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : Jamp
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue et stylo)
Teneur : 100 mg/ml (0,4 ml et 0,8 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Simlandi[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite psoriasique, de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis en plaques et de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception

Indication reconnue

- pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme autre que rhumatoïde.

  Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

  - la personne doit avoir, avant le début du traitement, au moins 3 articulations avec synovite active, et un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
    et
  - la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :
    - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
      ou
    - lasulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,20 du score au HAQ;
  - un retour au travail.

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

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

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

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

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

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

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

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

Lors de la demande initiale, le médecin devra mentionner l'immunosuppresseur utilisé ainsi que la durée du traitement. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien à la dose de 40 mg aux deux semaines.

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

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12^{e} semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

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

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la contre-indication ou de l'intolérance ainsi que l'immunosuppresseur utilisé. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien de 40 mg aux deux semaines.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12^{e} semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

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

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

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

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

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

- une diminution de 2,2 points ou de 50 % sur l'échelle BASDAI à partir du score prétraitement;
  ou
- une diminution de 1,5 point ou de 43 % sur l'échelle BASFI;
  ou
- un retour au travail.

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour un maximum de 40 mg aux 2 semaines.

♦ pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave et de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme rhumatoïde.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
  - un facteur rhumatoïde positif pour la polyarthrite rhumatoïde seulement;
  - des érosions au plan radiologique;
  - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
  - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

  et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :

pour la polyarthrite rhumatoïde :
- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;

pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde :
- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
  ou
- lasulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :

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

- une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
- une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
- une diminution de 0,20 du score au HAQ;
- un retour au travail.

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

Pour la polyarthrite rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines. Cependant, après 12 semaines de traitement avec l'adalimumab en monothérapie, une autorisation pourra être donnée à raison de 40 mg par semaine.

Pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

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

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

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

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport à la valeur de base;
  ou

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

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

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour une dose d'induction de 80 mg suivie d'un traitement d'entretien commençant la deuxième semaine à la dose de 40 mg aux deux semaines.

♦ pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile (arthrite rhumatoïde juvénile et arthrite chronique juvénile) modérée ou grave, de forme polyarticulaire.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 5 articulations ou plus avec synovite active et l'un des 2 éléments suivants :
  - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

  et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec le méthotrexate à la dose de 15 mg/m^2 ou plus (dose maximale de 20 mg) par semaine pendant au moins 3 mois, à moins d'intolérance ou de contre-indication.

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 6 éléments suivants, soit :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,13 du score au questionnaire pédiatrique d'évaluation de l'état de santé (CHAQ) ou un retour à l'école;
  - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale du médecin (échelle visuelle analogue);
  - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale de la personne ou du parent (échelle visuelle analogue);
  - une diminution de 20 % ou plus du nombre d'articulations avec limitation de mouvement touchées.

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

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 20 mg toutes les 2 semaines, pour les enfants dont le poids est supérieur à 10 kg, mais inférieur à 30 kg, et de 40 mg toutes les 2 semaines chez ceux de 30 kg ou plus.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Simlandi[MC]est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira[MC]. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie de façon compétitive au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Plusieurs biosimilaires de l'adalimumab (Amgevita[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC]) sont actuellement inscrits dans la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement de plusieurs pathologies impliquant une réaction inflammatoire chronique, soit la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, le psoriasis en plaques et l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (AJIp). Le produit de référence Humira[MC] n'était toutefois pas inscrit pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (AJIp), le ministre ayant sursis à sa décision (INESSS 2016). Pour le traitement de l'AJIp, d'autres agents biologiques sont présentement inscrits sur les listes, tels l'abatacept (Orencia[MC]), l'étanercept (Enbrel[MC], Erelzi[MC]), l'infliximab (Remicade[MC]) et le tocilizumab (Actemra[MC]). Simlandi[MC] est approuvé par Santé Canada pour les mêmes indications que les biosimilaires d'adalimumab. Le fabricant demande que Simlandi[MC] soit inscrit à la teneur de 100 mg/ml selon les mêmes indications de paiement que celles actuellement en vigueur pour les biosimilaires d'adalimumab inscrits sur les listes des médicaments. À noter que les biosimilaires inscrits possèdent tous des teneurs inférieures à celle de 100 mg/ml. Il s'agit de la première évaluation de Simlandi[MC] par l'INESSS. Cette évaluation, réalisée en concomitance avec celles d'autres biosimilaires d'adalimumab (Abrilada[MC], Idacio[MC]et Yuflyma[MC]), a débuté avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la teneur de 100 mg/ml (0,4 ml) d'Humira[MC] pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylite ankylosante, de la maladie de Crohn et du psoriasis en plaques a déjà été reconnue (INESSS 2017) sur la base de données confirmant le caractère comparable des profils pharmacocinétique et pharmacodynamiques de doses de 40 mg issues de formulations de teneurs différentes, incluant celles de 50 mg/ml et de 100 mg/ml ainsi que d'études cliniques confirmant leur similarité sur les plans de l'efficacité, de l'innocuité et de l'immunogénicité.

Des doses élevées de 80 mg ou 160 mg sont recommandées notamment lors du traitement d'induction de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse, en particulier chez les patients atteints d'une maladie évolutive n'ayant souvent pas répondu à un autre traitement. La pertinence de la teneur élevée de Simlandi[MC] 100 mg/ml (0,4 ml et 0,8 ml) est donc à souligner, puisqu'elle permet de diminuer le volume injecté ou encore, de réduire le nombre d'injections requis pour atteindre ces doses comparativement à la teneur de 50 mg/ml (0,8 ml) inscrite sur les listes des médicaments. Cela pourrait se traduire par moins de douleur liée à l'injection (Nash 2016) et pourrait ainsi combler un besoin de santé.

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

Conformément au processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 5 janvier 2022. Il vient confirmer que Simlandi[MC] et Humira[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique de Simlandi[MC] est donc reconnue pour le traitement de l'arthrite psoriasique, de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis en plaques et de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

Mentionnons que la valeur thérapeutique d'Humira[MC] pour le traitement de l'AJIp a déjà été reconnue chez les enfants de 4 à 17 ans (INESSS 2013), puis chez ceux de 2 à 4 ans (INESSS 2016). Humira[MC] n'est toutefois pas inscrit pour le traitement de AJIp, le ministre ayant sursis à sa décision. Une revue des récentes données disponibles sur l'adalimumab en AJIp a été effectuée lors des évaluations d'Amgevita[MC] (INESSS 2021), Hulio[MC] (INESSS 2021) et Hyrimoz[MC] (INESSS 2021) et celles-ci ont appuyé la valeur thérapeutique de l'adalimumab reconnue par le passé.

La formulation de Simlandi[MC] ne contient pas de citrate de sodium ni d'acide citrique. Une étude récente menée en Italie dans une base de données nationale a montré que les rapports sur les réactions au site d'injection liées à Humira[MC] à propos des effets indésirables des médicaments ont considérablement diminué, soit une réduction de 82 % entre 2016 et 2019 à la suite de l'introduction des formulations d'adalimumab sans citrate de 40 mg (0,4 ml) en 2016 (Pilunni 2021). Simlandi[MC] est donc susceptible d'améliorer l'observance du traitement, particulièrement chez la clientèle pédiatrique pour qui les formulations sans citrate sont jugées indispensables.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie ou d'un stylo auto-injecteur de Simlandi[MC] contenant 40 mg et 80 mg d'adalimumab est de 471,27 $ et de 942,54 $, respectivement. À teneur équivalente, il est identique ou le même prix que deux seringues de 40 mg à celui des biosimilaires d'adalimumab actuellement inscrits sur les listes (Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC]).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée qui a pour but de comparer le coût de traitement par patient avec la seringue préremplie ou le stylo auto-injecteur de Simlandi[MC] à celui avec Humira[MC] et les biosimilaires d'adalimumab actuellement inscrits sur les listes (Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC]). Le fabricant estime que, selon les indications, il y aurait des économies variant de [redacted] à [redacted] $ par patient annuellement avec la seringue préremplie ou le stylo auto-injecteurde Simlandi[MC] par rapport à Humira[MC] et un coût [redacted] par rapport aux autres biosimilaires d'adalimumab.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que les différentes formulations d'adalimumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Toutefois, Humira[MC] n'étant plus inscrit sur les listes des médicaments, l'INESSS juge que les biosimilaires d'adalimumab sont les comparateurs les plus adéquats pour cette analyse. Sur cette base, un coût de traitement identique à celui de ses comparateurs, soit Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC] pour les indications reconnues faisant l'objet de cet avis est plutôt obtenu.

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

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité lors du transfert des patients du produit de référence (Humira[MC]) vers Simlandi[MC] (*switch*). Les résultats d'une étude de phase II (AVT02-GL-301), réalisée chez des patients atteints de psoriasis en plaques modérée à grave montrent qu'il n'y a aucune différence cliniquement significative en termes d'efficacité, d'innocuité et d'immunogénicité chez les patients qui ont été transférés d'Humira[MC] à Simlandi[MC] comparativement à ceux qui ont reçu Simlandi[MC]. Par ailleurs, l'auto-injecteur est différent de celui d'Humira[MC] (SureClick[MC]). Un transfert vers Simlandi[MC] nécessite une formation du patient par un professionnel de la santé pour favoriser la maîtrise des fonctionnalités de ce stylo.

La formulation de Simlandi[MC] ne contient pas de citrate de sodium ni d'acide citrique qui peut causer de l'irritation et de la douleur au site d'injection (Brandelli 2019, Gely 2020, Nash 2016, Yoshida 2019) et pourrait influencer l'observance thérapeutique, particulièrement chez une clientèle pédiatrique. Pour ces raisons, il est probable que les cliniciens privilégient des formulations sans citrate pour leur clientèle pédiatrique. Il est à noter qu'à l'instar d'Humira[MC], le capuchon de l'aiguille et l'embout du piston de la seringue de Simlandi[MC] ne contiennent pas de dérivé du latex (caoutchouc naturel sec).

Il convient de mentionner que les avis d'experts provenant d'une consultation antérieure indiquent que le recours à un nombre restreint de biosimilaires devrait être privilégié afin de minimiser les risques d'erreurs et de faciliter la gestion des stocks. Toutefois, les caractéristiques spécifiques (présence ou non de citrate ou d'acide citrique, formats disponibles, présence ou non de latex) des biosimilaires d'adalimumab ainsi que la volonté de minimiser le nombre de transferts entre ces formulations pourraient amener certains établissements à recourir à plus d'une formulation.

Analyse d'impact budgétaire

Le prix de la seringue préremplie et du stylo auto-injecteur de 40 mg de Simlandi[MC] est identique à celui des autres biosimilaires d'adalimumab, alors que la seringue préremplie de 80 mg de Simlandi[MC] est équivalente à deux seringues préremplies ou stylos auto-injecteurs. À teneur équivalente, aucun impact sur le budget de la RAMQ n'est attendu à la suite de leur inscription sur les listes des médicaments pour les indications reconnues faisant l'objet de cet avis.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Simlandi[MC] et Humira[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- L'inscription d'une nouvelle teneur de 100 mg/ml (0,4 ml et 0,8 ml) permettrait de répondre à un besoin de santé, en particulier chez les patients qui utilisent des doses élevées.
- Le stylo auto-injecteur ainsi que la seringue préremplie de 40 mg se détaillent au même prix que les biosimilaires d'adalimumab actuellement inscrits sur les listes (Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC]) alors que la seringue préremplie de 80 mg se détaille au même prix que 2 stylos auto-injecteurs ou seringues préremplies de 40 mg. De ce fait, ils sont considérés comme efficients et aucune incidence budgétaire n'est attendue à la suite de leur inscription sur les listes.

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

- Notons que les biosimilaires d'adalimumab (Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC]et Idacio[MC]) ont fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle. Afin que ces constats économiques demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ces produits devrait s'appliquer à ce nouveau biosimilaire.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brandelli YN, Chambers CT, Tutelman PR, et coll**. Parent pain cognitions and treatment adherence in juvenile idiopathic arthritis.J Pediatr Psychol. 2019 Oct 1;44(9):1111-9.
- **Gely C, Marín L, Gordillo J, et coll.** Impact of pain associated with the subcutaneous administration of adalimumab. Gastroenterol Hepatol. 2020 Jan;43(1):9-13.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Amgevita[MC] - Indications diverses. Québec, Qc INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Amgevita_2021_01.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Hulio[MC] - Indications diverses. Québec, Qc INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Hulio_2021_01.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira[MC]– Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Québec, Qc INESSS;2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2013/Humira_AIJ_2013_10_CAV.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira[MC]– Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Québec, Qc INESSS; 2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Humira_JIA_2016_06.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Hyrimoz[MC] - Indications diverses. Québec, Qc INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Hyrimoz_2021_01.pdf
- **Nash P, Vanhoof J, Hall S, et coll.**Randomized crossover comparison of injection site pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL formulations of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. RheumatolTher. 2016 Dec;3(2):257-70.
- **Pilunni D, Santuccio C, Sottosanti L, et coll**. Relationship between injection site reactions and different adalimumab formulations. Analysis of the adverse events reported in Italy in the period 2016-2019. EurRev Med PharmacolSci. 2021;25(8):3300-5.
- **Yoshida T, Otaki Y, Katsuyama N, Seki M, Kubota J.**New adalimumab formulation associated with less injection site pain and improved motivation for treatment. Mod Rheumatol. 2019 Nov;29(6):949-53.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (février 2022)

	Produit de référence	**Médicaments biosimilaires**							
Marque de commerce	**Humira**[MC]	**Abrilada**[MC]	**Amgevita**[MC]	**Hadlima**[MC] **et Hadlima**[MC]**Push Touch**[MC]	**Hulio**[MC]	**Hyrimoz**[MC]	**Idacio**[MC]	**Simlandi**[MC]	**Yuflyma**[MC]
Fabricant	AbbVie	Pfizer	Amgen	Merck	BGP	Sandoz	Fresenius	Jamp	Celltrion
Teneur	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml	100 mg/ml
Formats disponibles									
Présentation	Seringue préremplie / Stylo (SureClick[MC])	Seringue préremplie / Stylo	Seringue préremplie / Stylo (SureClick[MC])	Seringue préremplie / Stylo (PushTouch[MC])	Seringue préremplie / Stylo (Ypsomate[MC])	Seringue préremplie / Stylo (Sensoready[MC])	Seringue préremplie / Stylo	Seringue préremplie / Stylo	Seringue préremplie / Stylo
80 mg (0,8 ml)							✓		
40 mg (0,4 ml)							✓	✓	✓ / ✓
40 mg (0,8 ml)	✓ / ✓	✓ / ✓	✓ / ✓	✓ / ✓	✓ / ✓	✓ / ✓	✓ / ✓		
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie		✓	✓			✓			
Formulation[a]									
	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate	Sans citrate	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate	Avec acide citrique	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate	Sans citrate
Indications de paiement évaluées									
	APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC,SA, PAR, PSO	APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP,APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP,APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP,APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[b]									
	Non	Non	Oui (capuchon d'aiguille)	Non	Non	Non	Non	Non	Non

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

Prix unitaire[c]																	
80 mg (0,8 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	942,54 $	s. o.	s. o.	s. o.
40 mg (0,4 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	471,27 $	471,27 $	[redacted] $	[redacted] $
40 mg (0,8 ml)	714,24 $	[redacted] $	[redacted] $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	[redacted] $	471,27 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.	[redacted] $	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.		s. o.		235,64 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaque; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec douleur et inconfort à l'injection.

b Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

c Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 28 janvier 2022 ou prix soumis par le fabricant.

Bleu pâle : autres médicaments présentement à l'étude.

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

SOLIRIS[MC]

Myasthénie grave (MG)

Avis transmis au ministre en février 2022

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

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Soliris[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la myasthénie grave (MG), car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'éculizumab est un anticorps monoclonal qui se lie spécifiquement à la protéine C5 et empêche la formation du complexe terminal du complément C5bet le C5a libre, un médiateur pro-inflammatoire. En prévenant la formation du complexe d'attaque membranaire, il diminuerait les dommages causés par les anticorps du récepteur d'acétylcholine (ACh) fixant le complément. L'éculizumab s'administre par voie intraveineuse (I.V.) et est indiqué notamment pour « le traitement de patients adultes atteints de myasthénie grave généralisée ». L'éculizumab a été étudié chez des personnes présentant des anticorps du récepteur ACh et qui avaient une maladie réfractaire à des traitements antérieurs.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Soliris[MC] par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La MG est une maladie auto-immune où des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'ACh (ou contre les récepteurs de protéines associées telles les *muscle-specific kinase* (MuSK) et les *lipoprotein related protein 4* [LRP4]) qui se lient à la jonction neuromusculaire, entrainant ainsi une faiblesse généralisée des muscles. Les sujets atteints ont généralement une fatigue musculaire importante, des troubles oculaires et bulbaires ainsi que des difficultés motrices qui fluctuent au courant de la journée. Les exacerbations varient d'une augmentation des symptômes jusqu'à la survenue de crises qui peuvent mener à des hospitalisations, voire à des difficultés respiratoires potentiellement mortelles.

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

Selon une étude ontarienne récente, l'incidence de la MG serait de 2,3 cas par 100 000 habitants et la prévalence, de 32 personnes sur 100 000 habitants (Breiner 2016). Il y a environ 15 % des patients qui ont la forme oculaire de la maladie, soit une faiblesse limitée aux paupières et aux muscles oculaires et extraoculaires qui affectent le mouvement de l'œil. Le reste évolue vers la forme généralisée de la MG, c'est-à-dire une atteinte qui s'étend aux muscles bulbaires, respiratoires et aux membres (Pelak 2021). La sévérité de la maladie est catégorisée de I à V, selon la classification de la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA), où le niveau I indique une atteinte uniquement oculaire et le niveau V, la nécessité d'intubation (MGFA 2021). Il importe de mentionner qu'approximativement 85 % des personnes atteintes de la forme généralisée sont porteurs d'anticorps dirigés contre les récepteurs d'ACh (Bird 2021b).

L'approche thérapeutique repose notamment sur le type de MG, sa sévérité et les caractéristiques des personnes atteintes. Le traitement symptomatique vise à augmenter l'apport en ACh et le traitement immunosuppresseur, à diminuer l'affinité des anticorps aux récepteurs d'ACh. Les traitements symptomatiques inscrits sur les listes sont les inhibiteurs d'acétylcholinestérase telle la pyridostigmine (Mestinon[MC] et versions génériques); ils visent à soulager rapidement les symptômes en retardant la dégradation de l'ACh à la jonction neuromusculaire. Ces traitements ne sont pas toujours suffisants en présence de la forme généralisée, et les effets indésirables de nature cholinergique limitent la titration posologique. Quant aux immunosuppresseurs, ils visent plutôt la rémission et incluent la prednisone (versions génériques), l'azathioprine (Imuran[MC] et versions génériques), le mycophénolate mofétil (Cellcept[MC] et versions génériques), la cyclosporine (Neoral[MC] et versions génériques), le méthotrexate (Methotrexate[MC] et versions génériques) et le tacrolimus (Prograf[MC] et versions génériques) (Bird 2021a, Gilhus 2019, Sanders 2016). Le délai d'action des immunosuppresseurs est toutefois de quelques mois et ceux-ci ne sont pas homologués pour le traitement de la MG. De plus, ces traitements n'ont généralement pas été évalués dans des études de grande envergure. Les immunosuppresseurs préconisés sont habituellement les glucocorticoïdes et l'azathioprine. L'efficacité du rituximab (Rituxan[MC] et versions génériques) lors de MG réfractaire chez les porteurs d'anticorps dirigés contre les récepteurs d'ACh est incertaine (Nowak 2021). Ainsi, son utilisation est considérée seulement lors d'un échec ou d'une intolérance aux autres immunosuppresseurs (Narayanaswami 2021). Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et l'échange plasmatique peuvent être utilisés, quant à eux, lors d'exacerbation sévère vu leur rapidité d'action. Finalement, une thymectomie peut être recommandée notamment chez les patients atteints de MG généralisée lors d'un échec ou d'une intolérance à l'immunothérapie (Narayanaswami 2021).

Il importe de mentionner que la forme réfractaire de la maladie est définie comme étant l'absence de contrôle clinique par l'immunothérapie (p. ex., une maladie qui se détériore ou ne s'améliore pas après un traitement de glucocorticoïdes et au moins 2 autres agents) ou une intolérance à celle-ci (Sanders 2016). La proportion de patients aux prises avec cette forme est estimée à 10 % de la population atteinte de MG (Bird 2021c). L'approche thérapeutique est variable, mais peut consister en une utilisation chronique d'IgIV ou d'échanges plasmatiques, un recours au rituximab, de hautes doses de glucocorticoïdes ou de la cyclophosphamide en bolus (Procytox[MC] et versions génériques) (Bird 2021a, Sanders 2016).

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

Besoin de santé

Il n'existe pas de traitement curatif pour la MG, qui peut être hautement invalidante, notamment chez les personnes atteintes de la forme généralisée réfractaire. Bien que plusieurs traitements non spécifiques inscrits sur les listes soient utilisés en pratique afin d'améliorer les symptômes et atteindre la rémission, ceux-ci ne sont pas toujours efficaces et leur délais et durées d'action sont variables. De surcroît, les traitements de dernier recours, soit l'administration d'IgIV et l'échange plasmatique, ne sont pas toujours facilement disponibles. De plus, tous ces traitements sont associés à des effets indésirables non négligeables. Ainsi, en l'absence d'un traitement curatif, il y a un besoin de traitements additionnels qui seraient efficaces et qui permettraient de prévenir les crises, de diminuer la sévérité de la maladie, d'améliorer les symptômes, la fonctionnalité, l'autonomie et la qualité de vie des sujets atteints. Finalement, le patient atteint de MG nécessite généralement un traitement à vie; il importe donc d'avoir un traitement au profil d'innocuité acceptable à long terme.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude REGAIN (Howard 2017) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Des données à long terme (Muppidi 2019) et des résultats non publiés ont également été considérés.

Étude REGAIN

Il s'agit d'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'éculizumab à celles du placebo. Elle a été réalisée sur 125 patients ayant eu un diagnostic de MG généralisée de classe II à IV, selon la classification MGFA. Pour être admis, les sujets devaient être porteurs d'anticorps sériques dirigés contre les récepteurs d'ACh, avoir obtenu un score d'au moins 6 points sur l'échelle *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living* (MG-ADL) et avoir reçu au moins 2 traitements immunosuppresseurs ou un traitement immunosuppresseur avec une utilisation chronique d'IgIV, soit au moins 4 fois par année, de plasmaphérèse ou d'échange de plasma pendant au moins 12 mois sans maîtrise des symptômes. De surcroît, les patients devaient être vaccinés contre *Neisseria meningitides* et ne pas avoir d'antécédents de thymome ni eu de thymectomie dans les 12 mois précédant la période de sélection. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la classification MGFA. Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir, par voie IV durant 26 semaines, l'éculizumab 900 mg 1 fois par semaine pendant 4 semaines, puis à la dose de 1 200 mg toutes les 2 semaines, ou un placebo. Les traitements usuels des sujets, sauf le rituximab, pouvaient être maintenus durant l'étude, mais les changements posologiques n'étaient pas permis.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du score MG-ADL à la semaine 26 par rapport à la valeur initiale, selon une analyse de la covariance du pire rang. Afin d'ajuster pour la multiplicité des analyses, les paramètres secondaires clés ont été évalués selon une séquence hiérarchisée. Le tableau qui suit présente les principaux résultats, obtenus sur une population de patients répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude, ayant eu une évaluation initiale sur l'échelle MG-ADL et au moins une autre pendant l'étude, sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude REGAIN (Howard 2017)

Paramètre d'évaluation	Éculizumab (n = 62)	Placebo (n = 63)	Différence valeur p
Score total MG-ADL[a,b]	56,6	68,3	-11,7 p = 0,0698
Score total QMG[a,c]	54,7	70,7	-16,0 p = 0,0129[h]
Répondants MG-ADL[d]	59,7 %	39,7 %	20,0 % p = 0,0229[h]
Répondants QMG[e]	45,2 %	19,0 %	26,2 % p = 0,0018[h]
Score total MGC[a,f]	57,3	67,7	-10,5 p = 0,1026[h]
Score total MG-QOL15[a,g]	55,5	69,7	-14,3 p = 0,0281[h]

MG-ADL : *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living*; MGC : *Myasthenia Gravis Composite*; MG-QOL15 : *Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale*; QMG : *Quantitative Myasthenia Gravis*.

a Variation à 26 semaines par rapport à la valeur initiale selon une analyse de la covariance du pire rang qui tient compte de l'effet potentiellement confondant de la mortalité, d'une crise de myasthénie grave, des traitements de secours et de l'interruption du traitement d'investigation sur les évaluations subséquentes. Les patients sont placés dans un rang allant de 1 (meilleur résultat) à 125 (pire résultat). Pour chaque type d'issue négative, ils sont classés dans un des pires rangs selon le moment de survenue de l'événement. Pour les patients n'ayant pas eu d'issues négatives, le rang est déterminé selon la variation du paramètre après 26 semaines de traitement (le rang 1 équivaut à la plus grande amélioration). La différence présentée est celle de la moyenne des moindres carrés des rangs entre les groupes.

b Le MG-ADL est une échelle validée de 8 items qui évalue les symptômes de la myasthénie grave et leur impact sur la fonctionnalité des patients sur le plan bulbaire, respiratoire, oculaire et au niveau des membres dans les 7 jours précédant l'évaluation. Il s'agit d'un questionnaire rempli par le patient. Chaque item a un score de 0 (normal) à 3 (sévère), et le score total oscille de 0 à 24 (un score plus élevé indique une atteinte plus importante). Une variation de 2 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative.

c L'échelle QMG est un questionnaire validé de 13 items évaluant la sévérité de la maladie au niveau oculaire, facial, bulbaire, axial, respiratoire et quant à la motricité globale. Il s'agit d'un questionnaire rempli par le médecin. Chaque item a un score de 0 (normal) à 3 (sévère), et le résultat total oscille entre 0 et 39 points. Un score plus élevé indique une atteinte plus importante. Une variation de 3 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative.

d Il s'agit de la proportion de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 3 points sur le score total MG-ADL après 26 semaines de traitement, comparativement à la valeur initiale.

e Il s'agit de la proportion de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 5 points sur le score total QMG après 26 semaines de traitement, comparativement à la valeur initiale.

f Le MGC est une échelle validée qui évalue la sévérité des signes et symptômes de la myasthénie grave. Le score total oscille de 0 à 50, et un score plus élevé indique un impact plus important de la maladie sur la fonctionnalité. Une amélioration de 3 points est considérée comme cliniquement significative.

g L'échelle MG-QOL15 est un questionnaire de qualité de vie lié à la myasthénie grave comportant 15 items. Le score total oscille de 0 à 60. Un score plus élevé indique une pire qualité de vie. Une variation de 7 à 8 points suggère une amélioration cliniquement pertinente.

h L'analyse statistique est exploratoire, car la stratégie d'analyse statistique hiérarchique a échoué.

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

- Cette étude est à faible risque de biais selon l'évaluation de la qualité méthodologique effectuée à l'aide de l'outil *Revised Cochrane risk-of-bias tool* (Sterne 2019). Toutefois, la catégorisation des patients dans les rangs est à risque d'engendrer des biais qui pourraient influencer le résultat du paramètre principal.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments jugés pertinents.

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

- L'étude inclut un nombre suffisant de patients, vu le calcul de la taille d'échantillonnage et en considérant la rareté de la maladie.
- Le paramètre d'évaluation principal est adéquat puisque l'échelle MG-ADL évalue les symptômes de MG et leur impact sur la fonctionnalité des patients au niveau bulbaire, respiratoire, oculaire et des membres. De plus, il s'agit d'une échelle validée et facile à remplir par les patients. Toutefois, elle n'est pas utilisée par tous en pratique et elle comporte certaines limites, selon les experts consultés. Par exemple, chaque item a la même pondération même si en pratique, une ptose est généralement moins invalidante que des troubles de déglutition. Elle est également sensible aux fluctuations inhérentes à la maladie. Finalement, bien que l'analyse principale du pire rang ayant servi pour mesurer le paramètre principal tienne compte de l'influence possible des traitements de secours, entre autres, sur les résultats, celle-ci est difficilement interprétable d'un point de vue clinique.
- Les paramètres d'évaluation secondaires clés évaluent également des éléments pertinents de la maladie, notamment la sévérité et la qualité de vie. Toutefois, les crises myasthéniques, les hospitalisations et la prise de traitements de secours, qui sont des paramètres cliniquement importants, sont de nature exploratoire selon le plan statistique.
- Les caractéristiques des patients sont suffisamment détaillées et globalement bien balancées entre les groupes, sauf notamment une proportion plus élevée de personnes d'origine asiatique et de patients ayant subi une thymectomie dans le groupe placebo et le groupe sous éculizumab, respectivement. Ces débalancements ne semblent pas avoir eu d'effet sur les résultats, selon les experts consultés.
- La durée de l'étude est acceptable pour juger de l'efficacité et de l'innocuité à court terme du traitement. Elle est toutefois insuffisante pour évaluer l'innocuité et l'effet du traitement sur la prévention des attaques à long terme, ou pour démontrer le maintien du bénéfice du traitement sur les symptômes chroniques ainsi que sur la fonctionnalité et la qualité de vie des personnes atteintes à long terme.

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

- Les sujets ont environ 47 ans en moyenne et sont surtout des femmes (66 %), d'origine caucasienne (76 %), et sont atteints d'une maladie de classe II ou III, selon la classification MGFA. De plus, la quasi-totalité a fait l'essai antérieur d'au moins 2 immunosuppresseurs, principalement les corticostéroïdes, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil. Selon les experts consultés, la population reflète celle qui serait traitée en pratique.
- Le choix du placebo comme comparateur est approprié puisqu'il s'agit d'une population de patients réfractaire aux traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs.

Les résultats démontrent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes en ce qui concerne l'amélioration du score total MG-ADL après 26 semaines de traitement lorsque cette variation est mesurée selon une analyse de covariance du pire rang. De plus, même si le score semble être en faveur de l'éculizumab numériquement, il ne s'agit pas d'un résultat qui est cliniquement interprétable. Les résultats sur ce même paramètre, lorsque ceux-ci sont obtenus selon plusieurs analyses de sensibilité, sont toutefois statistiquement significatifs. Par exemple, selon une analyse de covariance du pire rang effectuée *a posteriori*, une différence statistiquement significative est observée en faveur de l'éculizumab lorsque les 3 patients ayant interrompu l'éculizumab en raison d'un effet indésirable non lié au traitement (mais qui avaient une réponse favorable) ne sont plus positionnés au pire rang comme dans l'analyse

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

primaire. Ainsi, le fait que les conclusions changent selon le rang d'un faible nombre de sujets indique une certaine fragilité des résultats obtenus. Finalement, selon une analyse de sensibilité préspécifiée, on observe une diminution moyenne selon la méthode des moindres carrés du score total MG-ADL de 4,1 points pour les patients traités par l'éculizumab, comparativement à 2,3 points pour ceux traités par placebo. La différence moyenne entre les groupes est toutefois inférieure au seuil de pertinence clinique de 2 points (Muppidi 2012).

Vu que le résultat du paramètre d'évaluation primaire n'a pas satisfait au seuil de signification statistique préétabli, tous les autres résultats, y compris les paramètres secondaires clés, sont de nature exploratoire. Il est toutefois intéressant de noter qu'une proportion plus importante de personnes traitées par l'éculizumab, soit 20 %, a obtenu une amélioration d'au moins 3 points du score MG-ADL après 26 semaines de traitement, comparativement à celles ayant reçu le placebo. Il en va de même pour la proportion de répondants selon l'échelle QMG. En ce qui concerne la variation des scores MGC et MG-QOL15, l'analyse selon le pire rang est difficilement interprétable, mais une variation de -3,3 points et de -7,1 points en faveur de l'éculizumab a été observée, respectivement, selon une analyse de sensibilité préspécifiée. Finalement, l'effet de l'éculizumab a été obtenu rapidement, soit dans les 12 premières semaines de traitement.

En ce qui concerne l'innocuité, il y a une proportion similaire de patients qui rapporte au moins un effet indésirable, soit 85,5 % dans le groupe sous éculizumab, comparativement à 88,9 % dans le groupe sous placebo. Parmi les plus fréquents, notons les céphalées, les infections des voies respiratoires supérieures, la nasopharyngite, la MG, la nausée et la diarrhée. Il y a une proportion moins importante de personnes traitées par l'éculizumab qui rapporte au moins un effet indésirable sérieux comparativement à celles traitées avec le placebo (15 % contre 29 %), dont le plus fréquent est la MG (8 % contre 13 %). Il y a 4 sujets qui ont interrompu l'éculizumab en raison d'un effet indésirable, soit à cause d'une bactériémie, d'une diverticulite, d'une crise myasthénique ou d'un cancer de la prostate. Il n'y a pas eu d'infection méningococcique ni de décès. Somme toute, le profil d'innocuité est acceptable à court terme.

<u>Phase de prolongation</u>

Les patients ayant terminé la période à double insu de 6 mois ont pu poursuivre un traitement en mode ouvert par l'éculizumab pendant une durée maximale de 4 ans. L'analyse intérimaire des données obtenues après une durée médiane de traitement de 22,7 mois (1 à 37,3 mois) sont publiées (Muppidi 2019) et les résultats complets non publiés ont été fournis par le fabricant. Au total, 117 personnes ont participé à cette phase de prolongation.

En plus des éléments soulevés précédemment quant à la validité de l'étude, ceux qui suivent s'ajoutent :

- Le devis ouvert et l'absence de groupe en parallèle limitent l'interprétation des résultats obtenus.
- L'ajustement des traitements immunosuppresseurs en cours d'étude pourrait confondre les paramètres d'efficacité et d'innocuité.
- Un taux d'attrition non négligeable ajoute une incertitude aux résultats présentés.

Pour les patients traités de façon continue par l'éculizumab, la diminution des scores moyens MG-ADL, QMG, MGC et MG-QOL15 est maintenue durant au moins 130 semaines de traitement. Chez les patients ayant commencé l'éculizumab durant la phase de prolongation, on observe une variation moyenne de -1,6, de -2,3 et de -3,0 points des scores MG-ADL, QMG et MGC, respectivement, après 1 semaine de

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

traitement, et de -5,4 points du score MG-QOL15 après 4 semaines de traitement. Ces diminutions semblent se maintenir jusqu'à la fin de l'étude.

Le profil d'innocuité rapporté au cours de cette phase de prolongation est acceptable et semblable à celui préalablement décrit pour l'éculizumab. Les effets les plus fréquemment rencontrés, selon l'analyse intérimaire, sont les maux de tête (37,6 %) et la nasopharyngite (31,6 %). Parmi les effets sérieux, on note surtout une aggravation de la MG chez 12,8 % des patients et des événements infectieux tels le sepsis, la gastroentérite et la pneumonie. De plus, un cas d'infection méningococcale est survenu après l'analyse intérimaire. Au total, 6 patients ont interrompu le traitement à cause d'un effet indésirable sérieux au moment de cette analyse. Finalement, il y a 3 patients décédés, selon les investigateurs, en raison de leurs comorbidités (embolie pulmonaire, cirrhose hépatique, lymphohistiocytose hémophagocytaire).

Perspective du patient
Au cours de l'évaluation de l'éculizumab, l'INESSS a reçu une communication d'un organisme de bienfaisance, soit Dystrophie musculaire Canada. Un sondage a été réalisé auprès de 192 sujets, dont 46 Québécois atteints de MG.

Les patients mentionnent ressentir de la fatigue, de la faiblesse musculaire et considèrent que ces dernières limitent leur capacité à accomplir leurs activités de la vie quotidienne comme travailler ou s'occuper de leurs enfants. Certains d'entre eux éprouvent également de la dysphagie, des troubles de la vision, de la douleur et des troubles respiratoires. La MG nuit à leur santé physique et mentale, à leur statut socio-économique et à leurs relations avec leurs proches.

Parmi les interventions utilisées par les répondants, notons les immunoglobulines, les corticostéroïdes, la pyridostigmine, le mycophénolate mofétil, l'azathioprine et le rituximab. Les patients ressentent des effets indésirables avec ces traitements, et l'efficacité varie selon le médicament et l'individu. Certains patients ne reçoivent pas de traitement pharmacologique et ont recours plutôt à la physiothérapie, tandis que d'autres ont subi une chirurgie du thymus.

Selon les répondants, un nouveau traitement idéal devrait leur permettre de retrouver une meilleure qualité de vie ainsi que leur autonomie, diminuer leur douleur et réduire la fatigue et la faiblesse ressenties. Ce médicament devrait être bien toléré, administré hors du milieu hospitalier et réduire le recours aux autres traitements.

Finalement, un seul répondant a été traité par l'éculizumab et il mentionne avoir eu une amélioration de son état, sans effet indésirable.

Perspective du clinicien
Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

La MG est une maladie ayant une évolution très variable et une symptomatologie qui n'est pas isolée dans le temps. Selon les experts consultés, environ 50 à 60 % des sujets présentent une atteinte oculaire (p. ex., une vision double, une ptose, une faiblesse oculaire) au début de la maladie et, après quelques mois, plusieurs ont des faiblesses autres, comme au niveau proximal (atteinte généralisée). Il demeure

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

qu'environ 20 % des patients restent aux prises avec la forme oculaire de la maladie. Il y a 2 distributions dans l'apparition de la maladie : surtout des jeunes femmes dans la vingtaine qui ont parfois des comorbidités autoimmunes, puis majoritairement des hommes plus âgés (> 65 ans) ayant parfois des thymomes, par exemple.

Le diagnostic repose sur l'évaluation clinique (fatigabilité, tolérance à l'effort, aggravation des symptômes en fin de journée ou lors d'efforts répétés), couplée à une recherche sérologique d'anticorps (surtout dirigés contre les récepteurs d'ACh, MUSK et LRP4). Il y a toutefois 15 à 20 % des patients pour lesquels les anticorps ciblant les récepteurs de l'ACh sont négatifs. D'autres tests diagnostiques sont utilisés, mais pas de façon systématique tels l'électromyographie de fibre unique et la stimulation répétée. Le test anti-récepteurs d'ACh est effectué au moment du diagnostic de façon systématique, mais aucun dosage n'est réalisé à des fins de surveillance clinique. Les experts ont toutefois mentionné certaines limites avec les analyses locales, dont un délai de réponse élevé.

Selon les cliniciens, le pronostic est somme toute bon avec les traitements actuels qui se divisent en 2 grandes catégories, soit le traitement symptomatique et les traitements visant la rémission. La pyridostigmine est le traitement symptomatique et elle procure un soulagement rapide. Toutefois, peu de personnes sont traitées adéquatement à long terme avec ce médicament. Les corticostéroïdes sont généralement débutés en premier et l'azathioprine est privilégié ensuite en cas de réponse insuffisante ou pour diminuer la dose des corticoïdes. Les solutions de rechange à l'azathioprine sont généralement le mycophénolate mofétil, suivi du tacrolimus. Pour les patients réfractaires à ces traitements, il y a l'utilisation chronique d'IgIV ou de plasmaphérèse, selon la disponibilité dans chaque centre. Ces dernières seraient équivalentes en termes d'efficacité, mais comportent des effets indésirables non négligeables et ne sont pas toujours facilement disponibles.

Une crise myasthénique se définit comme une détérioration qui mène à une insuffisance respiratoire nécessitant une intubation. Une crise imminente est une détérioration clinique rapide qui risque de mener à une intubation. Un des objectifs thérapeutiques est de prévenir ces crises qui conduisent à des hospitalisations et peuvent être mortelles, soit en raison de complications liées à un séjour aux soins intensifs ou lorsqu'elles ne sont pas reconnues rapidement et traitées adéquatement. De telles crises nécessitent une prise en charge rapide et peuvent requérir un traitement d'IgIV ou de plasmaphérèse ainsi qu'un ajustement de la posologie des immunosuppresseurs et des glucocorticoïdes.

Selon les cliniciens, il y a ainsi un besoin non comblé pour les patients réfractaires ou qui tolèrent mal les traitements usuels. À cela s'ajoute les cas où un sevrage des doses des glucocorticoïdes n'est pas possible et les personnes ayant un recours fréquent aux IgIV. Dans un contexte de rareté ou de potentielle pénurie d'IgIV, l'éculizumab pourrait par ailleurs représenter un traitement de rechange aux IgIV pour les personnes atteintes de MG réfractaire. Un expert a d'ailleurs utilisé l'éculizumab pour le traitement de 4 sujets ayant une MG réfractaire. Parmi ceux-ci, 3 ont eu des réponses cliniques favorables dans un délai rapide.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

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

Besoin de santé

- Il y a un besoin de traitements additionnels qui soient efficaces et permettent de prévenir les crises, de diminuer la sévérité de la maladie, d'améliorer les symptômes, la fonctionnalité, l'autonomie et la qualité de vie des personnes atteintes, notamment de la forme réfractaire de la MG. Finalement, le patient atteint de MG nécessite généralement un traitement à vie; il importe donc d'avoir un traitement au profil d'innocuité acceptable à long terme.

Bénéfices cliniques

- Les données évaluées proviennent d'une étude à faible risque de biais méthodologique.
- Bien que l'ensemble des données d'efficacité suggèrent un bénéfice de l'éculizumab à court terme pour une population de patients réfractaires en ce qui concerne les manifestations cliniques, la fonctionnalité et la qualité de vie, l'absence de la signification statistique du paramètre principal et son interprétation difficile cliniquement génèrent de l'incertitude quant à l'efficacité du traitement.
- L'innocuité à court et à long termes est somme toute acceptable, bien qu'un risque d'infections graves soit présent.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'éculizumab n'est pas reconnue pour le traitement de la myasthénie grave généralisée.

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

Motifs de la position majoritaire

- Le paramètre d'évaluation principal n'atteint pas le seuil de signification statistique préétabli. De plus, il est difficilement interprétable cliniquement. Finalement, la méthode statistique utilisée pour mesurer ce paramètre amène une instabilité des résultats, selon plusieurs analyses de sensibilité.
- Puisque le paramètre principal n'a pas atteint le seuil de signification statistique, tous les paramètres secondaires deviennent exploratoires, ce qui amène de l'incertitude sur l'ampleur de l'effet observé.
- Bien que le besoin de santé soit grand, les données ne permettent pas de conclure que l'éculizumab puisse le combler.

Motifs de la position minoritaire

- Les données proviennent d'une étude de bonne qualité méthodologique.
- Malgré l'absence de la signification statistique du paramètre principal, l'ensemble des données d'efficacité suggèrent un bénéfice de l'éculizumab à court et à moyen termes pour une population de patients réfractaires en ce qui concerne les manifestations cliniques, la fonctionnalité et la qualité de vie. Les résultats d'analyses de sensibilités effectuées sur le paramètre principal, dont certaines *a posteriori,* sont statistiquement significatifs. Bien qu'ils soient exploratoires, les résultats de ces analyses suggèrent une instabilité des données, pouvant être en lien avec le faible nombre de patientsinclus dans l'étude.

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

- Dans le contexte d'une maladie rare invalidante, l'éculizumab pourrait répondre en partie à un besoin de santé important.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bird SJ.** Chronic immunosuppressive therapy for myasthenia gravis [site Web]. Dans : Shefner JM, réd. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2021. Disponible : https://www.uptodate.com/contents/chronic-immunosuppressive-therapy-for-myasthenia-gravis (consulté le 6 décembre 2021).
- **Bird SJ**. Diagnosis of myasthenia gravis [site Web]. Dans : Shefner JM, réd. UpToDate. Waltham, MA : UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2021. Disponible à : https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-myasthenia-gravis (consulté le 6 décembre 2021).
- **Bird SJ.** Overview of the treatment of myasthenia gravis [site Web]. Dans :Shefner JM, réd. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2021. Disponible à : https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myasthenia-gravis (consulté le 6 décembre 2021).
- **Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, et coll.** Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. Neuromuscul Disord 2016; 26(1):41-6.
- **Gilhus NE.**Myasthenia gravis-optimal treatment in severe disease. EurNeurol Rev 2019;14(2):81-5.
- **Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M, et coll.** Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol 2017;16(12):976-86.
- **Muppidi S**. The myasthenia gravis-specific activities of daily living profile. Ann N Y Acad Sci 2012; 1274:114-9.
- **Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et coll**. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. Muscle Nerve 2019;60(1):14-24.
- **Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)**. MGFA Clinical Classification. Disponible à : https://myasthenia.org/Professionals/Resources-for-Professionals (consulté le 6 décembre 2021).
- **Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et coll.** International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. Neurology 2021;96(3):114-22.
- **Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, et coll**. Phase 2 trial of rituximab in acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: the BeatMG study. Neurology Dec 2021, 10.12
- **Pelak VS.** Ocular myasthenia gravis [site Web]. Dans : Shefner JM, réd. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc., Wolters Kluwer; 2021. Disponible à : https://www.uptodate.com/contents/ocular-myasthenia-gravis (consulté le 6 décembre 2021).
- **Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et coll.** International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology 2016;87(4):419-25.
- **Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et coll.** RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

VYNDAMAX[MC]

Cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Vyndamax
Dénomination commune : Tafamidis
Fabricant : Pfizer
Forme : Capsule
Teneur : 61 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Vyndamax[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints d'une cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine (ATTR-CM), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

♦ pour le traitement des adultes atteints d'une cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine (ATTR-CM).

À l'instauration du traitement, la personne :

- doit avoir une confirmation de l'absence d'amyloïdose à chaines légère;
  et
- doit avoir un diagnostic confirmé par **:**
  – scintigraphie osseuse ou par biopsie cardiaque;
  ou
  – un test génétique;
  et
- doit présenter des antécédents médicaux d'insuffisance cardiaque incluant une hospitalisation antérieure ou des manifestations cliniques qui ont nécessité un traitement avec un diurétique;
  et
- ne doit pas être atteinte d'insuffisance cardiaque de classe IV de la New York Heart Association (NYHA).

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

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 61 mg de tafamidis une fois par jour.

La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit confirmer que la cardiomyopathie de son patient ne correspond pas à la classe IV de la NYHA. Le renouvellement ne sera pas autorisé en présence d'une cardiomyopathie de classe IV de la NYHA.

Il est à noter que le tafamidis et le tafamidis méglumine ne sont pas autorisés en combinaison avec un autre médicament modificateur de la maladie utilisé dans le traitement de l'amyloïdose à transthyrétine.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tafamidis (Vyndamax[MC]) est un stabilisateur spécifique de la transthyrétine (TTR). Depuis le 9 juillet 2021, il est indiqué pour « le traitement des adultes atteints d'une cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine (ATTR-CM), sénile ou héréditaire, afin de réduire la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations liées aux manifestations cardiovasculaires ». Le tafamidis méglumine (Vyndaqel[MC]), disponible sous forme de capsules de 20 mg, est inscrit sur les listes pour le traitement de l'ATTR-CM, à certaines conditions. Il est à noter qu'une capsule de 20 mg de tafamidis méglumine contient 12,2 mg de tafamidis libre. Par conséquent, Vyndaqel[MC] et Vyndamax[MC] ne sont pas interchangeables milligramme pour milligramme. La dose recommandée pour les personnes atteintes d'ATTR-CM est une capsule de 61 mg de Vyndamax[MC] ou 4 capsules de 20 mg (80 mg) de Vyndaqel[MC].

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Mise en contexte

Il s'agit de la première évaluation de Vyndamax[MC] par l'INESSS. La valeur thérapeutique du tafamidis méglumine (Vyndaqel[MC]) a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement des personnes atteintes d'ATTR-CM (INESSS 2020).

Appréciation des données

Parmi les publications analysées, une étude de bioéquivalence (Lockwood 2020) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. À celle-ci s'ajoute les données intermédiaires de la cohorte de la prolongation de l'étude pivot de phase III ATTR-ACT (Elliott 2022), lesquelles sont incluses dans l'étude B3461045.

La publication de Lockwood présente les résultats d'un essai de phase I, à répartition aléatoire, à devis ouvert en chassé-croisé en 2 séquences et en 2 périodes. Cet essai a été réalisé sur 30 adultes sains. Il a comme objectif de comparer la biodisponibilité entre Vyndamax[MC] et Vyndaqel[MC] à l'état d'équilibre chez des sujets à jeun. Ceux-ci ont été répartis pour recevoir une capsule de 61 mg de Vyndamax[MC] ou 4 capsules de 20 mg de Vyndaqel[MC] (équivalant à 48,8 mg de tafamidis libre), administrées par voie orale 2 fois par jour, les jours 1 et 2 et une fois par jour les jours 3 à 7. Une période d'élimination de 16 jours

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

sans traitement était prévue entre les 2 périodes et la permutation des groupes. Les résultats relatifs aux intervalles de confiance à 90 % de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre (ASC_{tau}), la concentration maximale (C_{max}) et la concentration minimale (C_{min}) montrent l'absence de différence significative entre les deux formulations de tafamidis en ce qui a trait à la vitesse et au degré d'absorption du tafamidis, selon les normes de Santé Canada (Santé Canada 2018). Par ailleurs, selon la monographie, les résultats des données de biodisponibilité comparatives après une dose unique « font état d'une biodisponibilité comparable à jeun et après un repas » (Pfizer). Il est à noter que la bioéquivalence n'a pas été strictement démontrée puisque les 2 produits ne contiennent pas une quantité identique du même ingrédient médicinal.

L'étude pivot ATTR-ACT (Maurer 2018) a été menée avec le tafamidis méglumine (Vyndaqel[MC]). Lors de la phase de prolongation de celle-ci, un amendement au protocole survenu le 20 juillet 2018 a permis à tous les patients de transférer au tafamidis 61 mg. La publication d'Elliott rapporte les résultats intermédiaires de cette étude de prolongation, recueillis en date du 20 mars 2020. Bien que la durée médiane de traitement avec la dose de 61 mg de tafamidis ne soit pas rapportée, une période de 20 mois s'est écoulée entre l'amendement et le 20 mars 2020. Selon les investigateurs, les résultats suggèrent un profil d'innocuité similaire ou favorable avec le tafamidis, 61 mg, comparativement à celui observé dans l'étude ATTR-ACT (Maurer) pour le groupe de sujets traités par le tafamidis méglumine (résultats pour les patients recevant la dose de 20 mg ou 80 mg combinés) et le groupe recevant le placebo. Par ailleurs, les investigateurs rapportent qu'aucun nouveau signal de toxicité n'est apparu durant la phase de prolongation selon les résultats intermédiaires. Cette conclusion est en adéquation avec le rapport de la Food and Drug Administration (FDA), qui révèle une conclusion similaire après un suivi médian plus court d'environ 3 mois avec le tafamidis, 61 mg, à savoir qu'aucun nouveau signal d'innocuité n'a été observé (FDA 2018).

L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Vyndamax[MC] et Vyndaqel[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. Mentionnons que l'inscription de Vyndamax[MC] permettrait de réduire le nombre de capsules quotidiennes à prendre pour les personnes atteintes d'ATTR-CM.

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de Vyndamax[MC] contenant 61 mg de tafamidis est de [redacted] $. En considérant qu'il comporte une efficacité et une innocuité comparables à celles obtenues avec 4 capsules de 20 mg de tafamidis méglumine, il ressort que son coût annuel de traitement est [redacted] à celui de Vyndaqel[MC] ([redacted] $). Ce coût tient compte d'une adhésion thérapeutique parfaite, mais notons que selon les statistiques de facturation de la RAMQ sur l'utilisation de Vyndaqel[MC], ce serait également la posologie utilisée en pratique. Rappelons cependant que ce dernier n'avait pas été jugé efficient lors de son évaluation (INESSS 2020) et qu'il a fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle par le ministère de la Santé et des Services sociaux.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Selon la monographie du Vyndamax[MC], les capsules doivent être avalées entières, sans être écrasées ou coupées (Pfizer). Par conséquent, en cas d'intolérance à Vyndamax[MC], la dose peut être réduite à une capsule de 20 mg de tafamidis méglumine (Vyndaqel[MC]) (équivalant à 12,2 mg de tafamidis) (Pfizer).

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

Mentionnons toutefois que durant l'étude ATTR-ACT avec Vyndaqel[MC] (Maurer 2018), un très faible nombre de participants a demandé une réduction de la dose. En effet, seulement 2 sujets dans le groupe recevant 80 mg de Vyndaqel[MC] (1,1 %) et 4 personnes dans le groupe recevant le placebo (2,3 %) ont demandé une réduction de la dose (Damy 2021).

Analyse d'impact budgétaire

Le coût de traitement annuel avec Vyndamax[MC] étant [redacted] à celui de Vyndaqel[MC], [redacted] sur le budget de la RAMQ [redacted] à la suite de son inscription pour le traitement des adultes atteints d'ATTR-CM.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- La valeur thérapeutique du tafamidis méglumine (Vyndaqel[MC]) a déjà été reconnue pour le traitement des adultes atteints d'ATTR-CM.
- Bien que la bioéquivalence n'ait pas été strictement démontrée, une capsule de Vyndamax[MC] à 61 mg de tafamidis présente une biodisponibilité comparable à l'état d'équilibre à 4 capsules de Vyndaqel[MC] à 20 mg de tafamidis méglumine (équivalant à 48,8 mg de tafamidis).
- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Vyndamax[MC] et Vyndaqel[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- En dépit du fait qu'aucune donnée d'efficacité et d'innocuité comparative ne soit disponible avec la formulation de 61 mg, les résultats de la prolongation de l'étude ATTR-ACT, qui comprend la période ultérieure à la transition vers la dose de 61 mg de Vyndamax[MC], semblent suggérer une efficacité et une innocuité similaires à ce qui a été observé avec Vyndaqel[MC] durant l'étude ATTR-ACT. Par exemple, aucun nouveau signal d'innocuité n'a été rapporté. Rappelons que la fréquence des effets indésirables observés durant l'étude ATTR-ACT est similaire entre les groupes recevant tafamidis méglumine 20 mg, tafamidis méglumine 80 mg et le placebo. Ainsi, il ne semble pas y avoir d'effet indésirable lié à la dose de tafamidis méglumine, et ce produit a été jugé comme étant bien toléré (INESSS 2020).
- L'inscription de Vyndamax[MC] permettrait de réduire le nombre de capsules à prendre quotidiennement pour les personnes atteintes d'ATTR-CM.
- Le coût de traitement annuel avec Vyndamax[MC] est [redacted] à celui de Vyndaqel[MC] et [redacted] budgétaire [redacted] après son ajout sur les listes. Notons que cela s'appuie sur l'hypothèse d'une adhésion thérapeutique parfaite à Vyndaqel[MC].
- Rappelons que Vyndaqel[MC] n'avait pas été jugé efficient lors de son évaluation en 2020 et qu'il a fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle. Afin que les constats économiques ci-dessus demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à cette précédente formulation devrait s'appliquer à cette nouvelle formulation de tafamidis.
- Vyndamax[MC] représente une option supplémentaire pour les personnes atteintes d'ATTR-CM.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et coll**. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. Eur J Heart Fail 2021;23(2):277-85.

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

- **Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et coll.** Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Circ Heart Fail 2022;**15**(1):e008193.
- **Food and Drug Administration (FDA).** 2 novembre 2018**.** Clinical review(s), Vyndaqel™ & Vyndamax™. [En ligne.] Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211996Orig1s000,%20212161Orig1s000MedR.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Vyndaqel™-Cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine. Québec. Qc :INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2020/Vyndaqel_2020_03.pdf
- **Lockwood PA, Le VH, O'Gorman MT, et coll.** The Bioequivalence of Tafamidis 61-mg Free Acid Capsules and Tafamidis Meglumine 4 × 20-mg Capsules in Healthy Volunteers. Clinical Pharmacology in Drug Development 2020;**9**(7):849-54.
- **Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et coll.** Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. New Engl J Med 2018;379(11):1007-16.
- **Pfizer Canada SRI. (Pfizer).** Monographie de produit Vyndamax™. Kirkland, QC Canada; juillet 2021.
- **Santé Canada**. LIGNE DIRECTRICE sur les normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. Entrée en vigueur le 1er juillet 2018. 17 p. [En ligne. Page consultée le 24 janvier 2022] https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes.pdf.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

VYNDAQEL[MC]

Cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Vyndaqel
Dénomination commune : Tafamidisméglumine
Fabricant : Pfizer
Forme : Capsule
Teneur : 20 mg

Modification d'une indication reconnue

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier l'indication reconnue pour le paiement de Vyndaqel[MC] pour le traitement des adultes atteints d'une cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine (ATTR-CM). L'indication reconnue deviendrait la suivante.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des adultes atteints d'une cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine (ATTR-CM).

  À l'instauration du traitement, la personne :
  - **doit avoir une confirmation de l'absence d'amyloïdose à chaines légères ;**
    et
  - doit avoir un diagnostic confirmé par **:**
    – ~~une confirmation d'ATTR-CM par~~ scintigraphie osseuse ou par biopsie cardiaque;
    ou
    – une~~ **test**confirmation~~ génétique ~~de l'ATTR-CM~~;
    et
  - doit présenter des antécédents médicaux d'insuffisance cardiaque incluant une hospitalisation antérieure ou des manifestations cliniques qui ont nécessité un traitement avec un diurétique;
    et
  - ne doit pas être atteinte d'insuffisance cardiaque de classe IV de la New York Heart Association (NYHA).

  Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 80 mg de tafamidis **méglumine,** une fois par jour.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

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

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit confirmer que la cardiomyopathie de son patient ne correspond pas à la classe IV de la NYHA. Le renouvellement ne sera pas autorisé en présence d'une cardiomyopathie de classe IV de la NYHA.

Il est à noter que le tafamidis **et le tafamidis méglumine** ne sont pas autorisés en combinaison avec un autre médicament modificateur de la maladie utilisé dans le traitement de l'amyloïdose à transthyrétine.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tafamidis méglumine est un stabilisateur spécifique de la transthyrétine (TTR). Il se fixe avec une forte affinité aux sites de liaison à la thyroxine de la protéine TTR. Il stabilise les tétramères de TTR et ralentit la dissociation en monomères de cette protéine, étape cinétiquement limitante dans le processus pathologique de l'ATTR-CM. Le tafamidis méglumine, administré par voie orale, est indiqué pour « le traitement des adultes atteints d'une cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine (ATTR-CM), sénile ou héréditaire, afin de réduire la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations liées aux manifestations cardiovasculaires ». Il est inscrit sur les listes pour le traitement de l'ATTR-CM, à certaines conditions.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

La présente réévaluation est réalisée à l'initiative de l'INESSS, à la suite de la réception d'une lettre de cliniciens œuvrant dans le domaine de la cardiologie. L'objectif des présents travaux est de clarifier l'indication reconnue.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du tafamidis méglumine a déjà été reconnue par l'INESSS (INESSS 2020). La clarification de l'indication reconnue vise à éviter la confusion parmi les prescripteurs, notamment concernant les critères d'instauration du traitement. En ce sens, la précision du sel de tafamadis méglumine ainsi que l'ajout d'une confirmation d'absence d'amyloïdose à chaines légères ont été ajoutés à l'indication reconnue.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, les changements proposés à l'indication reconnue de ce produit n'entraînent pas de modification des conclusions de l'analyse réalisée antérieurement.

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)

En ce qui concerne l'impact budgétaire net, selon l'INESSS, la modification recommandée à l'indication reconnue n'aurait pas d'impact financier sur les budgets de la RAMQ et des établissements.

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

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre de modifier l'indication reconnue de Vyndaqel[MC] pour le traitement des adultes atteints d'ATTR-CM. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La clarification de l'indication reconnue précise les exigences d'instauration du traitement.
- La modification de cette indication n'entraîne pas de modification aux conclusions de l'évaluation pharmacoéconomique antérieure et n'engendrerait pas d'impact budgétaire différentiel.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Onpattro[MC] (patisiran)

- Comme le tafamidis méglumine a été inscrit sur les listes en mars 2021, dans un souci de cohérence, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Onpattro[MC] proposée antérieurement (INESSS 2019 [Onpattro[MC]]) pour la suivante :
  - ♦ pour le traitement de la polyneuropathie chez les adultes atteints d'amylose héréditaire de la transthyrétine (ATTRh).

    À l'instauration du traitement, la personne :
    - doit avoir reçu une confirmation génétique de l'ATTRh;
      et
    - doit présenter un score au *Neuropathy Impairment Score* (NIS) de 5 à 130 points;
      et
    - doit avoir une condition ambulatoire qui correspond au stade 1 ou 2 sur l'échelle *Functionnal Ambulation Performance* (FAP) ou au stade 1, 2, 3a ou 3b sur l'échelle d'invalidité liée à la polyneuropathie (PND);
      et
    - ne doit pas avoir une cardiomyopathie qui correspond à la classe III ou IV de la New York Heart Association (NYHA).

    Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 0,3 mg/kg de patisiran une fois toutes les 3 semaines, jusqu'à une dose maximale de 30 mg.

    La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

    Dans les demandes de poursuite du traitement, le médecin doit confirmer que son patient n'a pas atteint le stade 3 à l'échelle FAP ou le stade 4 à l'échelle PND. Le renouvellement ne sera pas autorisé en présence d'une maladie au stade FAP 3 ou PND 4.

    Il est à noter que le patisiran n'est pas autorisé en combinaison avec un autre médicament modificateur de la maladie utilisé dans le traitement de l'amyloïdose à transthyrétine.

Tegsedi[MC] (inotersen)

- Comme le tafamidis méglumine a été inscrit sur les listes en mars 2021, dans un souci de cohérence, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Tegsedi[MC] proposée antérieurement (INESSS 2019 [Tegsedi[MC]]) pour la suivante :

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

- ♦ pour le traitement de la polyneuropathie chez les adultes atteints d'amylose héréditaire de la transthyrétine (ATTRh).

  À l'instauration du traitement, la personne :
  - doit avoir reçu une confirmation génétique de l'ATTRh;
    et
  - doit présenter un score au *Neuropathy Impairment Score* (NIS) de 5 à 130 points;
    et
  - doit avoir une condition ambulatoire qui correspond au stade 1 ou 2 sur l'échelle *Functionnal Ambulation Performance* (FAP) ou au stade 1, 2, 3a ou 3b sur l'échelle d'invalidité liée à la polyneuropathie (PND);
    et
  - ne doit pas avoir une cardiomyopathie qui correspond à la classe III ou IV de la New York Heart Association (NYHA).

  Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 284 mg d'inotersen par injection hebdomadaire.

  La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

  Dans les demandes de poursuite du traitement, le médecin doit confirmer que son patient n'a pas atteint le stade 3 à l'échelle FAP ou le stade 4 à l'échelle PND. Le renouvellement ne sera pas autorisé en présence d'une maladie au stade FAP 3 ou PND 4.

  Il est à noter que l'inotersen n'est pas autorisé en combinaison avec un autre médicament modificateur de la maladie utilisé dans le traitement de l'amyloïdose à transthyrétine.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Onpattro[MC] - Patisiran pour le traitement de la polyneuropathie associée à l'amylose héréditaire de la transthyrétine (ATTRh). Québec, Qc :INESSS;août 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2019/Onpattro_2019_08.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Tegsedi[MC] - Inotersen pour le traitement de la polyneuropathie associée à l'amylose héréditaire de la transthyrétine (ATTRh). Québec, Qc :INESSS;août 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2019/Tegsedi_2019_08.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Vyndaqel[MC] - Tafamidis pour le traitement de la cardiomyopathie causée par une amyloïdose à transthyrétine. Québec, Qc :INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2020/Vyndaqel_2020_03.pdf

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

YUFLYMA[MC]

Traitement de l'arthrite psoriasique, de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis en plaques et de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Yuflyma
Dénomination commune : Adalimumab
Fabricant : Celltrion
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue et stylo)
Teneur : 100 mg/ml (0,4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Yuflyma[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite psoriasique, de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis en plaques et de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception

Indication reconnue

- pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme autre que rhumatoïde.

  Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

  - la personne doit avoir, avant le début du traitement, au moins 3 articulations avec synovite active, et un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
    et
  - la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :
    - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
      ou
    - la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,20 du score au HAQ;
  - un retour au travail.

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

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

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

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

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

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

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

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

Lors de la demande initiale, le médecin devra mentionner l'immunosuppresseur utilisé ainsi que la durée du traitement. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien à la dose de 40 mg aux deux semaines.

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

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12^{e} semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

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

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la contre-indication ou de l'intolérance ainsi que l'immunosuppresseur utilisé. La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 3 mois qui comprend un traitement d'induction à raison de 160 mg initialement et de 80 mg à la deuxième semaine, suivi d'un traitement d'entretien de 40 mg aux deux semaines.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique.

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

Toutefois, si la condition médicale justifie d'augmenter la dose à 40 mg par semaine à partir de la 12^{e} semaine de traitement, l'autorisation sera donnée pour une période maximale de 3 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette dose, pour le renouvellement des autorisations subséquentes, d'une durée maximale de 12 mois.

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

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

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

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

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

- une diminution de 2,2 points ou de 50 % sur l'échelle BASDAI à partir du score prétraitement;
  ou
- une diminution de 1,5 point ou de 43 % sur l'échelle BASFI;
  ou
- un retour au travail.

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour un maximum de 40 mg aux 2 semaines.

♦ pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave et de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, de forme rhumatoïde.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
  - un facteur rhumatoïde positif pour la polyarthrite rhumatoïde seulement;
  - des érosions au plan radiologique;
  - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
  - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

  et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :

pour la polyarthrite rhumatoïde :
- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;

pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde :
- le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
  ou
- la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :

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

- une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
- une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
- une diminution de 0,20 du score au HAQ;
- un retour au travail.

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

Pour la polyarthrite rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines. Cependant, après 12 semaines de traitement avec l'adalimumab en monothérapie, une autorisation pourra être donnée à raison de 40 mg par semaine.

Pour l'arthrite psoriasique de forme rhumatoïde, les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 40 mg aux 2 semaines.

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

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

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

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport à la valeur de base;
  ou

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

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

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données pour une dose d'induction de 80 mg suivie d'un traitement d'entretien commençant la deuxième semaine à la dose de 40 mg aux deux semaines.

♦ pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile (arthrite rhumatoïde juvénile et arthrite chronique juvénile) modérée ou grave, de forme polyarticulaire.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 5 articulations ou plus avec synovite active et l'un des 2 éléments suivants :
  - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une augmentation de la vitesse de sédimentation;

  et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec le méthotrexate à la dose de 15 mg/m^2 ou plus (dose maximale de 20 mg) par semaine pendant au moins 3 mois, à moins d'intolérance ou de contre-indication.

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 6 éléments suivants, soit :
  - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
  - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
  - une diminution de 0,13 du score au questionnaire pédiatrique d'évaluation de l'état de santé (CHAQ) ou un retour à l'école;
  - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale du médecin (échelle visuelle analogue);
  - une amélioration d'au moins 20 % de l'évaluation globale de la personne ou du parent (échelle visuelle analogue);
  - une diminution de 20 % ou plus du nombre d'articulations avec limitation de mouvement touchées.

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

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

Les autorisations pour l'adalimumab sont données à raison de 20 mg toutes les 2 semaines, pour les enfants dont le poids est supérieur à 10 kg, mais inférieur à 30 kg, et de 40 mg toutes les 2 semaines chez ceux de 30 kg ou plus.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Yuflyma[MC] est un médicament biosimilaire de l'adalimumab, dont le produit de référence est Humira[MC]. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie de façon compétitive au facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ce qui prévient la réponse inflammatoire. Plusieurs biosimilaires de l'adalimumab (Amgevita[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC]) sont actuellement inscrits dans la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement de plusieurs pathologies impliquant une réaction inflammatoire chronique, soit la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, le psoriasis en plaques et l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (AJIp). Le produit de référence Humira[MC] n'était toutefois pas inscrit pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique de forme polyarticulaire (AJIp), le ministre ayant sursis à sa décision (INESSS 2016). Pour le traitement de l'AJIp, d'autres agents biologiques sont présentement inscrits sur les listes, tels l'abatacept (Orencia[MC]), l'étanercept (Enbrel[MC], Erelzi[MC]), l'infliximab (Remicade[MC]) et le tocilizumab (Actemra[MC]). Yuflyma[MC] est approuvé par Santé Canada pour les mêmes indications que les biosimilaires d'adalimumab. Le fabricant demande que Yuflyma[MC] soit inscrit à la teneur de 100 mg/ml selon les mêmes indications de paiement que celles actuellement en vigueur pour les biosimilaires d'adalimumab inscrits sur les listes des médicaments. À noter que les biosimilaires inscrits possèdent tous des teneurs inférieures à celle de 100 mg/ml. Il s'agit de la première évaluation de Yuflyma[MC] par l'INESSS. Cette évaluation, réalisée en concomitance avec celles d'autres biosimilaires d'adalimumab (Abrilada[MC], Idacio[MC] et Simlandi[MC]), a débuté avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la teneur de 100 mg/ml (0,4 ml) d'Humira[MC] pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite psoriasique, de la spondylite ankylosante, de la maladie de Crohn et du psoriasis en plaques a déjà été reconnue par l'INESSS (INESSS 2017) sur la base de données confirmant le caractère comparable des profils pharmacocinétique et pharmacodynamiques de doses de 40 mg issues de formulations de teneurs différentes, incluant celles de 50 mg/ml et de 100 mg/ml ainsi que d'études cliniques confirmant leur similarité sur les plans de l'efficacité, de l'innocuité et de l'immunogénicité

La teneur de 100 mg/ml (0,4 ml) de Yuflyma[MC] requiert la moitié du volume d'injection comparativement à celle inscrite sur les listes des médicaments soit 50 mg/ml (0,8 ml) pour l'obtention d'une dose de 40 mg d'adalimumab, ce qui pourrait se traduire par moins de douleur liée à l'injection (Nash 2016). Cela pourrait contribuer à combler un besoin de santé.

Conformément au processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis

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

par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 24 décembre 2021. Il vient confirmer que Yuflyma[MC] et Humira[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique de Yuflyma[MC] est donc reconnue pour le traitement de l'arthrite psoriasique, de la colite ulcéreuse, de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis en plaques et de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.

Mentionnons que la valeur thérapeutique d'Humira[MC] pour le traitement de l'AJIp a déjà été reconnue chez les enfants de 4 à 17 ans (INESSS 2013), puis chez ceux de 2 à 4 ans (INESSS 2016). Humira[MC] n'est toutefois pas inscrit pour le traitement de l'AJIp, le ministre ayant sursis à sa décision. Une revue des récentes données disponibles sur l'adalimumab en AJIp a été effectuée lors des évaluations d'Amgevita[MC] (INESSS 2021), Hulio[MC] (INESSS 2021) et Hyrimoz (INESSS 2021) et celles-ci ont appuyé la valeur thérapeutique de l'adalimumab reconnue par le passé.

La formulation de Yuflyma[MC] ne contient pas de citrate de sodium ni d'acide citrique. Une étude récente menée en Italie a montré que les rapports sur les réactions au site d'injection liées à Humira[MC] dans une base de données nationale sur les effets indésirables des médicaments ont considérablement diminué, soit une réduction de 82 % entre 2016 et 2019 à la suite de l'introduction des formulations d'adalimumab sans citrate de 40 mg (0,4 ml) en 2016 (Pilunni 2021). Yuflyma[MC] est donc susceptible d'améliorer l'observance du traitement, particulièrement chez la clientèle pédiatrique pour qui les formulations sans citrate sont jugées indispensables.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie ou d'un stylo auto-injecteur de Yuflyma[MC] contenant 40 mg d'adalimumab est de 471,27 $. À teneur équivalente, il est [redacted] à celui des biosimilaires d'adalimumab actuellement inscrits sur les listes (Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC]).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée qui a pour but de comparer le coût de traitement par patient avec la seringue préremplie ou le stylo auto-injecteur de Yuflyma[MC] à celui avec Humira[MC] et les biosimilaires d'adalimumab actuellement inscrits sur les listes (Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC]). Le fabricant estime que, selon les indications, il y aurait des économies d'environ [redacted] $ par patient annuellement avec Yuflyma[MC] par rapport à Humira[MC] et un coût [redacted] par rapport aux autres biosimilaires d'adalimumab.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que les différentes formulations d'adalimumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Toutefois, Humira[MC] n'étant plus inscrit sur les listes des médicaments, l'INESSS juge que les biosimilaires d'adalimumab sont les comparateurs les plus adéquats pour cette analyse. Sur cette base, un coût de traitement [redacted] à celui de ses comparateurs, soit Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC] pour les indications reconnues faisant l'objet de cet avis est plutôt obtenu.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Yuflyma[MC] remplace le produit de référence (*switch*). Les résultats de l'étude

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

(Furst 2021), conduite sur des patients atteints d'arthrite rhumatoïde grave, ne montrent aucune différence cliniquement pertinente d'efficacité, d'innocuité et d'immunogénicité entre les patients traités de façon continue par Yuflyma[MC] et par Humira[MC]. Ils indiquent également que des substitutions multiples entre le biosimilaire et le produit de référence n'ont pas eu d'influence sur l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité du traitement.

La formulation de Yuflyma[MC] ne contient pas de citrate de sodium ni d'acide citrique qui peut causer de l'irritation et de la douleur au site d'injection (Brandelli 2019, Gely 2020, Nash 2016, Yoshida 2019) et pourrait affecter l'observance thérapeutique, particulièrement chez une clientèle pédiatrique. Pour ces raisons, il est probable que les cliniciens privilégient des formulations sans citrate pour leur clientèle pédiatrique. Il est à noter qu'à l'instar d'Humira[MC], le capuchon de l'aiguille et l'embout du piston de la seringue de Yuflyma[MC] ne contiennent pas de dérivé du latex (caoutchouc naturel sec).

Il convient de mentionner que les avis d'experts provenant d'une consultation antérieure sont à l'effet que le recours à un nombre restreint de biosimilaires devrait être privilégié afin de minimiser les risques d'erreurs et faciliter la gestion des stocks. Toutefois, les caractéristiques spécifiques (présence ou non de citrate ou d'acide citrique, formats disponibles, présence ou non de latex) des biosimilaires d'adalimumab ainsi que la volonté de minimiser le nombre de transferts entre ces formulations pourraient amener certains établissements à recourir à plus d'une formulation.

Se référer à l'exemple de tableau de l'AIB de l'extrait d'avis des dossiers externes.

Analyse d'impact budgétaire

Le prix de la seringue préremplie et du stylo auto-injecteur de Yuflyma[MC] étant [redacted] à celui des autres biosimilaires d'adalimumab à teneur équivalente, [redacted] sur le budget de la RAMQ n'est attendu à la suite de leur inscription sur les listes des médicaments pour les indications reconnues faisant l'objet de cet avis.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Yuflyma[MC] et Humira[MC] sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- L'inscription d'une nouvelle teneur de 100 mg/ml (0,4 ml) permettrait de répondre à un besoin de santé chez les patients pour qui un faible volume d'injection est recherché.
- À teneur équivalente, le stylo auto-injecteur ainsi que la seringue préremplie de Yuflyma[MC] se détaillent [redacted] que les biosimilaires d'adalimumab actuellement inscrits sur les listes (Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC]). De ce fait, ils sont considérés comme efficients et [redacted] n'est attendue à la suite de son inscription sur les listes.
- Notons que les biosimilaires d'adalimumab (Amgevita[MC], Hadlima[MC], Hulio[MC], Hyrimoz[MC] et Idacio[MC]) ont fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle. Afin que ces constats économiques demeurent les mêmes, tout rabais ou ristourne s'appliquant à ces produits devrait s'appliquer à ce nouveau biosimilaire.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brandelli YN, Chambers CT, Tutelman PR, et coll**. Parent pain cognitions and treatment adherence in juvenile idiopathic arthritis.J Pediatr Psychol. 2019 Oct 1;44(9):1111-9.
- **Celltrion Healthcare Co. –** Monographie Yuflyma (2021). Disponible à: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yuflyma-epar-product-information_en.pdf.
- **Furst DE, Jaworski J, Wojciechowski R, et coll**. Efficacy and safety of switching from reference adalimumab to CT-P17 (100 mg/ml): 52-week randomised study in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2021 june 17.Disponible à :https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34142111.
- **Gely C, Marín L, Gordillo J, et coll.** Impact of pain associated with the subcutaneous administration of adalimumab. Gastroenterol Hepatol. 2020 Jan;43(1):9-13.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Amgevita[MC] - Indications diverses. Québec, Qc INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Amgevita_2021_01.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Hulio[MC] - Indications diverses. Québec, Qc INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Hulio_2021_01.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira[MC]– Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Québec, Qc INESSS;2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2013/Humira_AIJ_2013_10_CAV.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Humira[MC]– Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire. Québec, Qc INESSS; 2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Humira_JIA_2016_06.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Hyrimoz[MC] - Indications diverses. Québec, Qc INESSS;2021. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2021/Hyrimoz_2021_01.pdf
- **Nash P, Vanhoof J, Hall S, et coll.** Randomized crossover comparison of injection site pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL formulations of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis.Rheumatol Ther. 2016 Dec;3(2):257-70.
- **Pilunni D, Santuccio C, Sottosanti L, et coll**. Relationship between injection site reactions and different adalimumab formulations. Analysis of the adverse events reported in Italy in the period 2016-2019. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021;25(8):3300-5.
- **Yoshida T, Otaki Y, Katsuyama N, Seki M, Kubota J.** New adalimumab formulation associated with less injection site pain and improved motivation for treatment.Mod Rheumatol. 2019 Nov;29(6):949-53.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif des biosimilaires d'adalimumab évalués par l'INESSS (février 2022)

	Produit de référence	**Médicaments biosimilaires**							
Marque de commerce	**Humira**[MC]	**Abrilada**[MC]	**Amgevita**[MC]	**Hadlima**[MC] **et Hadlima**[MC] **PushTouch**[MC]	**Hulio**[MC]	**Hyrimoz**[MC]	**Idacio**[MC]	**Simlandi**[MC]	**Yuflyma**[MC]
Fabricant	AbbVie	Pfizer	Amgen	Merck	BGP	Sandoz	Fresenius	Jamp	Celltrion
Teneur	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	50 mg/ml	100 mg/ml	100 mg/ml
Formats disponibles									
Présentation	Seringue préremplie / Stylo (SureClick[MC])	Seringue préremplie / Stylo	Seringue préremplie / Stylo (SureClick[MC])	Seringue préremplie / Stylo (PushTouch[MC])	Seringue préremplie / Stylo (Ypsomate[MC])	Seringue préremplie / Stylo (Sensoready[MC])	Seringue préremplie / Stylo	Seringue préremplie / Stylo	Seringue préremplie / Stylo
80 mg (0,8 ml)							✓		
40 mg (0,4 ml)							✓	✓	✓
40 mg (0,8 ml)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie		✓		✓		✓			
Formulation[a]									
	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate	Sans citrate	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate	Avec acide citrique	Avec citrate de sodium et acide citrique	Sans citrate	Sans citrate
Indications de paiement évaluées									
	APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC,SA, PAR, PSO	APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP,APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO	AJIP, APso, CU, MC, SA, PAR, PSO
Présence de latex ou d'un dérivé du latex[b]									
	Non	Non	Oui (capuchon d'aiguille)	Non	Non	Non	Non	Non	Non

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

Prix unitaire[c]																	
80 mg (0,8 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	[redacted]$	s. o.	s. o.	s. o.
40 mg (0,4 ml)	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	[redacted]$	[redacted]$	[redacted]$	[redacted]$
40 mg (0,8 ml)	714,24 $	[redacted]$	[redacted]$	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	471,27 $	[redacted]$	471,27 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
20 mg (0,4 ml) Pédiatrie	s. o.	[redacted]$	s. o.	235,64 $	s. o.	s. o.		s. o.		235,64 $	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

AJIP : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire; APso : Arthrite psoriasique; CU : Colite ulcéreuse; MC : Maladie de Crohn; PAR : Polyarthrite rhumatoïde; PSO : Psoriasis en plaque; s. o. : Sans objet; SA : Spondylarthrite ankylosante.

a En lien avec douleur et inconfort à l'injection.

b Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

c Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 28 janvier 2022 ou prix soumis par le fabricant.

Bleu pâle : Autres médicaments présentement à l'étude.

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

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

Avis transmis au ministre le 28 février 2022
Annexe I

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
AbbVie	Rinvoq	upadacitinib	Co. L.A.	15 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
AbbVie	Rinvoq	upadacitinib	Co. L.A.	30 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Alexion	Soliris	éculizumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (30 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
B.M.S.	Opdivo	nivolumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (4 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter des indications reconnues Atténuation du fardeau économique Introduction d'un test compagnon Cancer avancé de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) et de l'estomac
B.M.S.	Opdivo	nivolumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (10 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter des indications reconnues Atténuation du fardeau économique Introduction d'un test compagnon Cancer avancé de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) et de l'estomac
B.M.S.	Opdivo	nivolumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (4 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue Atténuation du fardeau économique Cancer de stade précoce de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne (JGO)

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

Avis transmis au ministre le 28 février 2022
Annexe I

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
B.M.S.	Opdivo	nivolumab	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (10 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue Atténuation du fardeau économique Cancer de stade précoce de l'œsophage et de la jonction gastro-œsophagienne (JGO)
Celltrion	Yuflyma	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	100 mg/ml (0,4 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Celltrion	Yuflyma	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	100 mg/ml (0,4 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Fresenius	Idacio	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Ajouter une nouvelle forme
Fresenius	Idacio	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Ajouter une indication reconnue
Ipsen	Increlex	mécasermine	Sol. Inj. S.C.	10 mg/ml (4 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
Jamp	Simlandi	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	100 mg/ml (0,4 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Jamp	Simlandi	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	100 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Jamp	Simlandi	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	100 mg/ml (0,4 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Lilly	Emgality	galcanézumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	120 mg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Lilly	Emgality	galcanézumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	120 mg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

Avis transmis au ministre le 28 février 2022
Annexe I

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Pfizer	Abrilada	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	50 mg/ml (0,4 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Pfizer	Abrilada	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Pfizer	Abrilada	adalimumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Pfizer	Lorbrena	lorlatinib	Co.	25 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Pfizer	Lorbrena	lorlatinib	Co.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Pfizer	Vyndamax	tafamidis	Caps.	61 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Pfizer	Vyndaqel	tafamidis méglumine	Caps.	20 mg	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Roche	Phesgo	pertuzumab/trastuzumab	Sol. Inj. S.C.	60 mg – 60 mg/ml (10 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Roche	Phesgo	pertuzumab/trastuzumab	Sol. Inj. S.C.	80 mg – 40 mg/ml (15 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Seagen	Padcev	enfortumab védotine	Pd. Perf. I.V.	20 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Seagen	Padcev	enfortumab védotine	Pd. Perf. I.V.	30 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments-Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
Search Phm	Nextstellis	estétrol monohydraté/drospirénone	Co.	15 mg - 3 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
En lien avec Lorbrena						
Roche	Alecensaro	alectinib (chlorhydrate d')	Caps.	150 mg	Modification d'une indication reconnue - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
En lien avec Vyndaqel						
Akcea	Tegsedi	inotersen	Sol. Inj. S.C. (ser)	189 mg/ml (1,5 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception
Alnylam	Onpattro	patisiran	Sol. Perf. I.V.	2 mg/ml (5 ml)	Modification d'une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception

Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux
Québec