

AVIS À LA MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS À LA MINISTRE EN OCTOBRE 2019

**Date de transmission à la ministre de la Santé et des Services sociaux :
7 octobre 2019**

TABLE DES MATIÈRES

CUVPOSA ^{MC} – Sialorrhée	4
HERZUMA ^{MC} – Cancer du sein et cancer gastrique métastatique	18
LYNPARZA ^{MC} – Traitement d’entretien du cancer de l’ovaire.....	23
Lynparza ^{MC} (traitement d’entretien du cancer de l’ovaire récidivant)	35
TRINTELLIX ^{MC} – Trouble dépressif majeur	37
TRUXIMA ^{MC} – Lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique et polyarthrite rhumatoïde	53
VITRAKVI ^{MC} – Tumeurs solides porteuses d’une fusion d’un gène NTRK.....	62

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

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis à la ministre le 7 octobre 2019

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

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

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

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

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

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

M^{me} Pascale Lehoux, titulaire de la Chaire de l'Université de Montréal sur l'innovation responsable en santé

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

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

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

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

Président

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

Vice-présidente

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

Membres

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

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

M^{me} Justine Côté, pharmacienne Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

Membre citoyen

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : chirurgie, endocrinologie, gynécologie oncologique, hématologie oncologique, hématologie oncologie pédiatrique, oto-rhino-laryngologie, pharmacie, psychiatrie et radio-oncologie.

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

CUVPOSA^{MC} – Sialorrhée

Avis transmis à la ministre en octobre 2019

Marque de commerce : Cuvposa

Dénomination commune : Glycopyrrolate

Fabricant : Medexus

Forme : Solution orale

Teneur : 0,2 mg/ml

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Cuvposa^{MC} sur les listes des médicaments pour réduire la sialorrhée chronique grave chez les enfants, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour la réduction de la sialorrhée chronique grave chez les enfants et adolescents avec des troubles neurologiques associés à une sialorrhée problématique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le glycopyrrolate est un médicament anticholinergique. Il s'agit d'un inhibiteur compétitif des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine qui sont situés sur certains tissus périphériques, notamment les glandes salivaires. Il réduit indirectement le débit salivaire en empêchant la stimulation de ces récepteurs. Cuvposa^{MC} est la première solution orale de glycopyrrolate commercialement disponible et est indiqué « pour réduire la sialorrhée chronique grave chez les patients âgés de 3 à 18 ans avec des troubles neurologiques associés à une sialorrhée problématique (par exemple, la paralysie cérébrale) ». Il s'agit de la première évaluation de Cuvposa^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La sialorrhée est habituellement causée par l'incapacité à avaler adéquatement, notamment lors d'incoordination musculaire ou de difficulté de perception sensorielle. Il s'agit d'une condition médicale associée fréquemment à certaines maladies neurologiques. La paralysie cérébrale est le trouble neuromusculaire le plus fréquent chez les enfants; on estime qu'un bébé sur 400 et jusqu'à un bébé

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

prématuré sur trois est affecté dans une certaine mesure (Ontario Federation for Cerebral Palsy 2015). L'incidence canadienne exacte de la sialorrhée chronique grave chez les patients pédiatriques avec des troubles neurologiques est inconnue. Il est toutefois estimé qu'environ 40 % des enfants atteints de paralysie cérébrale ont de la sialorrhée. De plus, une étude réalisée auprès de 1 437 patients atteints de paralysie cérébrale rapporte une prévalence de 16 % de sialorrhée considérée comme grave (Bachrach 1998).

De nombreux facteurs influencent le flux salivaire, notamment l'âge, la sévérité du trouble neurologique, la posture du patient, l'état d'hydratation et la présence d'aliments dans la bouche. La sévérité de la sialorrhée tend aussi à fluctuer durant la journée. Bien que cette condition mette rarement la vie en danger, elle peut provoquer des complications. Celles-ci incluent notamment des irritations et infections de la peau autour de la bouche, y compris des dermatites sévères et des gerçures douloureuses, particulièrement l'hiver, des troubles d'élocution et d'alimentation, un risque de déshydratation ainsi qu'un risque d'étouffement. Ces complications peuvent mener, dans certains cas graves, à une hausse des hospitalisations, des trachéotomies, des intubations à répétition et des pneumonies d'aspiration.

Le traitement de première intention de la sialorrhée, lorsque possible, comprend généralement des mesures non pharmacologiques et une approche multidisciplinaire telle que des thérapies comportementales et une rééducation orale motrice. En cas d'échec, les options pharmacologiques les plus utilisées sont les médicaments anticholinergiques. La solution orale de glycopyrrolate est utilisée depuis plusieurs années sous forme de préparation extemporanée effectuée à partir d'une poudre ou d'une solution intraveineuse de glycopyrrolate. Cette magistrale pouvait être remboursée dans le cadre de la mesure du patient d'exception. D'autres anticholinergiques tels que le trihexyphénidyle, la benztropine et l'ipratropium sont inscrits sans restriction sur les listes et sont parfois utilisés chez la population pédiatrique. Il est à noter que ces produits sont actuellement utilisés hors indication de Santé Canada.

Les injections de toxines botuliques dans les glandes salivaires peuvent être envisagées, généralement en cas d'échec ou de contre-indication aux traitements anticholinergiques oraux. Toutefois, celles-ci ne peuvent être remboursées par la mesure du médicament d'exception que pour d'autres indications, selon certaines conditions. La chirurgie des glandes salivaires est une option de dernier recours qui peut être associée à des effets négatifs dus à un manque de salive, telle une difficulté à mastiquer et à avaler les aliments.

Besoin de santé

La sialorrhée a des conséquences non négligeables sur la qualité de vie des enfants qui en sont atteints. Afin de combler le besoin de santé, les principaux objectifs des traitements sont de réduire le flux de salive, d'améliorer l'intégration et les interactions sociales ainsi que l'hygiène buccale et péri-orale, et de réduire les complications les plus sérieuses associées à la condition, telles les infections autour de la bouche et les pneumonies (Chaléat-Valaye 2016 et Walshe 2012). Plusieurs options thérapeutiques, dont des anticholinergiques incluant les préparations magistrales de glycopyrrolate, sont utilisées actuellement hors indication. Les options de traitement actuelles ne combleront que partiellement le besoin de santé et les options inscrites sur les listes des médicaments sont restreintes pour la population pédiatrique.

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

Analyse des données

Parmi les publications analysées, celles de Zeller (2012a et 2012b) rapportant les résultats des études FH-00-01 et Sc-GLYCO-06-01 ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude FH-00-01 est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du glycopyrrolate par rapport à celles du placebo. Cette étude a été réalisée sur 36 enfants de 3 à 16 ans, pesant au moins 12,2 kg, atteints d'une sialorrhée « profuse et sévère », c'est-à-dire que leurs vêtements devenaient humides et devaient être changés en raison de la sialorrhée la plupart des jours (environ 5 jours sur 7) en l'absence de traitement. La sialorrhée devait être associée à un diagnostic de paralysie cérébrale ou de retard mental ou d'un autre trouble neurologique. Les patients utilisant de façon concomitante des traitements pouvant modifier la sialorrhée étaient exclus.

Les patients ont été répartis pour recevoir la solution de glycopyrrolate ou un placebo par voie orale trois fois par jour durant une période de huit semaines. La dose initiale de glycopyrrolate était de 0,02 mg/kg par prise. Elle était titrée par la suite durant une période de quatre semaines par palier successif de 0,02 mg/kg par prise, tous les cinq à sept jours, jusqu'à l'atteinte d'une dose optimale ne pouvant pas dépasser 0,1 mg/kg par prise ou 3 mg. Advenant l'apparition d'effet indésirable, la dose pouvait être réduite au palier précédent.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de répondants définis par une amélioration du score modified Teacher's Drooling Scale (mTDS) d'au moins 3 points entre le début et la 8^e semaine de l'étude. Le score mTDS est une échelle de 9 points qui évalue la sévérité et la fréquence de la sialorrhée, un score plus élevé signifiant une atteinte plus sévère. Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur une population en intention de traiter modifiée. Celle-ci inclut les 36 patients se situant dans la limite d'âge de 16 ans modifiée à la suite d'un amendement au protocole. L'analyse d'innocuité a été réalisée sur l'ensemble de la population (38 patients). Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude FH-00-01 (Zeller 2012a)

Paramètre d'évaluation à 8 semaines	Glycopyrrolate (IC95 %) n = 19	Placebo (IC95 %) n = 17	Valeur p
Proportion de répondants selon une amélioration du score mTDS $\geq$ 3 points ^a	73,7 %	17,6 %	p = 0,0011
Variation du score mTDS ^a	3,94 points (2,97 à 4,91 points)	0,71 point (-0,43 à 1,84 point)	p < 0,0001

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Variation du score modified Teacher's Drooling Scale (mTDS) par rapport à la valeur de base. Le questionnaire mTDS est une échelle de 9 points qui évalue la sévérité et la fréquence de la sialorrhée, un score plus élevé signifiant une atteinte plus sévère. La méthode utilisée pour l'imputation des données manquantes est celle du report de la pire observation (*worst observation carried forward*).

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

- La qualité méthodologique et la robustesse de la preuve de cette étude sont faibles.

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

- L'étude a recruté peu de patients et sa durée est trop courte pour évaluer adéquatement l'innocuité.
 - La dose de glycopyrrolate utilisée est adéquate et semble représentative de celle utilisée en pratique.
 - Il semble y avoir entre les groupes plusieurs différences qui pourraient influencer sur les résultats d'efficacité différentiels, notamment :
 - L'absence d'une stratification pour le score initial mTDS et l'écart du score moyen mTDS initial entre les groupes (0,96 point entre les groupes);
 - La différence de l'âge moyen entre les groupes (10,2 ans pour le groupe glycopyrrolate contre 8,7 ans pour le groupe placebo);
 - La différence de la proportion de patients avec tube d'alimentation qui est associée généralement à des cas plus sévères (36,8 % pour le groupe glycopyrrolate contre 47,1 % pour le groupe placebo).
- Néanmoins, considérant la rareté de la maladie et les difficultés de recruter chez cette population, l'ampleur de ces différences a été jugée acceptable.
- Il aurait été souhaitable que le comparateur soit un traitement actif, comme un autre anticholinergique utilisé en pratique. Toutefois, le choix du placebo est acceptable considérant que les autres options de traitement ne sont pas indiquées pour le traitement de la sialorrhée.
 - Bien que le paramètre principal repose sur une échelle fréquemment utilisée dans les études sur la sialorrhée, il s'agit d'une échelle subjective qui n'est pas validée et dont les échelons semblent difficiles à discriminer. De plus, l'évaluateur différait d'un patient à l'autre et pouvait varier pour un même patient, ce qui peut entraîner un biais de détection. Considérant ces éléments, il aurait été plus approprié d'utiliser un devis en chassé-croisé, comme dans l'étude de Mier (2000).
 - L'absence d'évaluation de la qualité de vie et des complications de la sialorrhée représente une limite. L'ajout d'un paramètre validé tel que le Drooling Impact Scale (Evatt 2011) aurait été souhaitable.
 - Le protocole a subi des modifications majeures après qu'environ la moitié des participants ont été inclus dans l'étude. Parmi les modifications significatives, il y a celles de la population à l'étude, du paramètre d'évaluation principal, des critères d'inclusion et d'exclusion et des paramètres d'évaluation secondaires.

Les résultats montrent que la proportion de répondants du groupe glycopyrrolate est supérieure à celle du groupe placebo. Cette différence est jugée cliniquement significative. Il est à noter qu'il y a un manque de concordance entre les résultats publiés et ceux rapportés dans les documents non publiés soumis par le fabricant. Ce manque de reproductibilité des analyses est préoccupant; toutefois, tous les résultats sont en faveur du glycopyrrolate, y compris les analyses de sensibilité complémentaires exigées par les agences gouvernementales. En effet, la différence de la proportion de répondants varie d'environ 40 à 60 % comparativement au placebo, selon les analyses, ce qui correspond à un faible nombre de sujets à traiter, d'environ deux patients.

L'étude Sc-GLYCO-06-01 est un essai multicentrique sans comparateur. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la solution orale de glycopyrrolate pour le traitement de la sialorrhée chronique modérée à grave chez les patients pédiatriques atteints de troubles neurologiques. Cette étude a été réalisée sur 137 enfants de 3 à 18 ans, pesant au moins 12,3 kg, ayant une sialorrhée chronique modérée à grave avec un score mTDS initial supérieur ou égal à 5. Les critères d'exclusion

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

sont similaires à ceux de l'étude FH-00-01; toutefois, les patients ayant subi une irradiation ou une chirurgie des glandes salivaires n'étaient pas exclus. La dose de glycopyrrolate de même que la période de titration sont identiques à celles de l'étude FH-00-01. Cependant, les patients ont poursuivi le traitement à la dose optimale jusqu'à un total de 24 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de répondants définis par une amélioration du score mTDS d'au moins 3 points entre le début et la 24^e semaine de l'étude. Les analyses ont été réalisées sur une population en intention de traiter. Des analyses de sous-groupes ont été effectuées en stratifiant selon que le patient était naïf au glycopyrrolate (défini par l'absence d'une utilisation du glycopyrrolate durant les trois mois précédents l'étude) ou non. L'imputation des données manquantes était réalisée par la méthode du report de la pire observation (*worst observation carried forward*; WOCF) pour les patients ayant abandonné le traitement du fait d'un manque d'efficacité et par la méthode du report de la dernière observation (*last observation carried forward*; LOCF) pour ceux ayant abandonné pour toute autre raison.

À la 24^e semaine, la proportion de répondants était de 52,3 % (intervalle de confiance à 95 % de 43,7 à 60,9 %). Cette proportion est inférieure à celle de 74 % rapportée après 8 semaines dans l'étude FH-00-01. Bien que cette étude inclue un nombre suffisant de patients, elle comporte des limites méthodologiques importantes, similaires à celles de l'étude FH-00-01, et est non comparative de surcroît, ce qui limite la portée des conclusions qu'il est possible d'en tirer.

Innocuité

En ce qui concerne l'innocuité, la durée de l'étude FH-00-01 est trop courte pour l'évaluer. Les effets indésirables des anticholinergiques se manifestent généralement après une utilisation prolongée. Le groupe glycopyrrolate a rapporté une fréquence d'événements indésirables plus élevée comparativement au placebo. En effet, 100 % des patients recevant le glycopyrrolate rapportent au moins un effet indésirable comparativement à 83,3 % des patients recevant le placebo, dont 75 % et 39 %, respectivement, sont considérés comme liés au traitement. Il y a quatre patients qui ont subi un effet indésirable grave avec le glycopyrrolate comparativement à aucun patient recevant le placebo.

Par ailleurs, les effets indésirables survenus plus fréquemment avec le glycopyrrolate qu'avec le placebo incluent notamment la constipation (30 % contre 22 %), les vomissements (30 % contre 11 %) et la rétention urinaire (15 % contre 0 %). Il est à noter que la constipation est un effet indésirable pouvant être grave chez les enfants avec un trouble neurologique, notamment en causant des obstructions intestinales. Il en va de même pour la rétention urinaire, qui peut mener à des hospitalisations, à l'installation d'une sonde urinaire et prédisposer aux infections urinaires.

La durée de 24 semaines de l'étude Sc-GLYCO-06-01 est également jugée trop courte pour évaluer l'innocuité à long terme du glycopyrrolate. Les résultats rapportent notamment que la majorité des patients (89 %) ont eu au moins un effet indésirable, dont 47 % ont été jugés liés au glycopyrrolate, la plupart étant d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables liés au traitement signalés le plus souvent ont été la constipation (20,4 %) et les vomissements (17,5 %). Durant l'étude, 14 patients ont eu 20 effets indésirables graves, dont 4 étaient liés au traitement. Deux patients ont présenté des changements de laboratoire cliniquement significatif (nombre de plaquettes et concentration sérique de calcium). Par ailleurs, une proportion plus élevée d'abandons s'est produite chez les patients naïfs au

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

glycopyrrolate comparativement à ceux en ayant déjà reçu (33 % contre 11 %). Une grande partie de cette différence est due aux abandons en raison d'effets indésirables (14 % contre 4 %). Au total, 14 patients (13,8 %) ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, dont trois décès. Il est à noter que les décès de ces trois patients (défaillance multisystémique, encéphalopathie anoxique et pneumonie d'aspiration) n'ont pas été considérés comme liés au traitement par les investigateurs.

Perspective du clinicien

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

En raison de la nature complexe de l'étiologie et des symptômes de la sialorrhée, il n'est pas recommandé d'adopter une méthode unique de traitement. En effet, un traitement personnalisé s'avère le plus souvent nécessaire pour obtenir des résultats probants.

Il n'existe pas de lignes directrices canadiennes pour le traitement de la sialorrhée. Selon les cliniciens, la préparation magistrale extemporanée représente présentement une option de première ligne dans le traitement médicamenteux de la sialorrhée grave chez les enfants atteints de troubles neurologiques et constitue un standard de soins ancré dans la pratique clinique au Québec.

Actuellement, les études ne permettent pas d'établir la supériorité d'un traitement anticholinergique sur les autres traitements anticholinergiques et l'efficacité est jugée similaire entre ceux-ci. En raison de sa structure, le glycopyrrolate devrait moins traverser la barrière hématoencéphalique par rapport à d'autres anticholinergiques. Ceci pourrait minimiser les effets indésirables centraux tels que la sédation et l'agitation; toutefois, aucune étude comparative ne confirme cet avantage. Malgré tout, l'utilisation du glycopyrrolate est associée à un taux d'abandon de traitement précoce relativement élevé, variant de 20 à 30 % selon les études (Zeller 2012b, Bachrach 1998 et Evatt 2011). De plus, il est à noter qu'il n'existe actuellement aucune étude comparative qui évalue le Cuvposa^{MC} par rapport à une préparation magistrale de glycopyrrolate similaire.

Les effets anticholinergiques, tels que la sédation, la rétention urinaire, la constipation et l'augmentation de la température corporelle due à l'inhibition de la transpiration, peuvent dépendre de la dose et être difficiles à évaluer chez les enfants avec un trouble neurologique et ne sont pas anodins chez cette population vulnérable. De plus, il appert que l'épaississement de la salive causé par le médicament pourrait augmenter le risque de maladie parodontale, d'infection respiratoire et, dans certains cas graves, pourrait être associé à la formation de bouchons muqueux potentiellement fatals.

Les cliniciens consultés jugent que la qualité méthodologique et la robustesse de la preuve soumise sont faibles. Cependant, comme le glycopyrrolate sous forme orale est utilisé depuis plusieurs années hors indication, le recul qu'offre l'expérience clinique contrebalance, en partie du moins, ces lacunes. En outre, les études évaluant le glycopyrrolate dans le traitement de la sialorrhée chez une autre population, comme chez l'adulte, de même que pour d'autres indications telles que dans le traitement de la sialorrhée iatrogénique, contribuent à rassurer les cliniciens quant à l'usage du glycopyrrolate.

Finalement, mentionnons que les cliniciens sont encouragés par les normes et politiques de Santé Canada (POL-0051) et de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ, Norme 2012.01) à privilégier 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).
--

options commercialisées lorsque celles-ci existent et sont disponibles plutôt que de recourir à des préparations magistrales.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation du glycopyrrolate, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de la solution orale de glycopyrrolate est démontrée pour la réduction de la sialorrhée chronique grave chez les patients âgés de 3 à 18 ans avec des troubles neurologiques.

Motifs de la position unanime

- Une étude de faible qualité méthodologique montre que le glycopyrrolate est plus efficace que le placebo pour réduire la sialorrhée grave chez les enfants atteints de troubles neurologiques.
- Le glycopyrrolate sous forme de préparation magistrale orale extemporanée est utilisé par les cliniciens depuis plusieurs années. Le recul qu'offre l'expérience clinique contrebalance, en partie du moins, la faible robustesse des données cliniques.
- Le profil d'innocuité des anticholinergiques est bien connu des cliniciens. Celui de la solution orale de glycopyrrolate rapporté dans les études concorde avec ce qui est observé par les cliniciens qui utilisent déjà des produits similaires.
- La population ciblée est une population vulnérable sur laquelle peu d'études cliniques robustes sont effectuées. Le besoin de santé n'est que partiellement comblé par les options inscrites sur les listes des médicaments. En ce sens, l'inscription du glycopyrrolate permettrait de combler un besoin de santé dont l'ampleur est le plus souvent modérée à élevée chez la population visée.
- L'inscription du glycopyrrolate est en cohérence avec les politiques de Santé Canada et de l'OPQ sur la préparation de magistrales non stériles en pharmacie visant à privilégier les options commercialisées. Celle-ci permettrait l'accès à un traitement fabriqué selon les *Bonnes pratiques de fabrication* de Santé Canada, avec un étiquetage uniforme et standard.

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

Le prix de vente garanti d'une bouteille de 473 ml de solution orale de glycopyrrolate à la concentration de 0,2 mg/ml est de 625 \$. Le coût de traitement annuel, à raison de trois administrations par jour d'une dose variant de 0,02 mg/kg à 0,1 mg/kg par prise (jusqu'à un maximum de 3 mg par prise), varie de 579 à 21 714 \$. Ce coût est supérieur à celui des anticholinergiques inscrits dans la section régulière des listes, soit la benztropine (74 \$), le trihexyphénidyle (82 \$) ainsi que l'ipratropium (45 \$). Il convient de noter qu'en établissements de santé, les préparations magistrales de glycopyrrolate à base de la solution injectable sont parfois utilisées (■ \$). Tous ces coûts sont calculés en tenant compte d'un poids corporel de 31 kg, lequel représente le 50^e rang percentile pour un enfant de 10 ans (Zeller 2012a).

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

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-conséquences non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer la solution orale de glycopyrrolate à la préparation magistrale fabriquée à partir de la solution injectable. Globalement, les résultats de l'analyse indiquent que l'efficacité et l'innocuité des deux produits sont similaires et que le coût annuel de traitement avec Cuvposa^{MC} est inférieur à celui de son comparateur. De plus, il y est supposé que la solution orale présenterait certaines caractéristiques susceptibles de lui conférer un avantage, tel que l'absence d'alcool comme agent de conservation, ainsi qu'une saveur qui favoriserait son acceptabilité chez l'enfant.

Bien que l'INESSS adhère à l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires du glycopyrrolate sous forme de solution orale et sous forme de préparation magistrale à partir de la solution injectable, ce comparateur est uniquement jugé pertinent dans un contexte de soins particulier, à savoir en établissements de santé. De fait, d'autres comparateurs sont à considérer en milieu communautaire puisque la magistrale n'y est remboursée que par la mesure du patient d'exception. Cela est en lien avec les critères actuels spécifiés dans la *Liste des médicaments*, qui prévoient que, pour qu'une préparation à effet systémique soit remboursable, elle doit être fabriquée à partir de formes orales de médicaments déjà inscrits; ce n'est donc pas le cas de la solution injectable de glycopyrrolate.

Milieu communautaire

Pour ce contexte de soins, la solution orale de glycopyrrolate pourrait être comparée aux produits inscrits dans la section régulière de la *Liste des médicaments*, soit la benztrapine, l'ipratropium et le trihexyphénidyle. Toutefois, ces comparaisons sont jugées peu informatives. De fait, selon les experts consultés, les deux premiers anticholinergiques seraient peu utilisés en pédiatrie et, de surcroît, l'ipratropium ne serait pratiquement utilisé que dans les cas légers de sialorrhée. En ce qui concerne le trihexyphénidyle, bien qu'il soit plus fréquemment prescrit par les cliniciens et qu'il puisse être remboursé par la RAMQ, il ne serait actuellement pas disponible commercialement, en raison de difficulté d'approvisionnement. À ces éléments s'ajoute l'absence de données comparatives de ces médicaments, en termes d'efficacité et d'innocuité, avec la solution orale de glycopyrrolate. Ainsi, mis à part le fait que le coût de traitement par la solution orale est supérieur à celui des traitements anticholinergiques, davantage de conclusions ne peuvent être tirées en ce qui concerne les éléments liés à son efficience.

Établissements de santé

Dans le contexte de soins des établissements de santé, la préparation magistrale à base de la solution injectable de glycopyrrolate constitue une option de traitement possible. En considérant que l'efficacité et l'innocuité de cette dernière sont similaires à celles de la solution orale de glycopyrrolate, l'INESSS a effectué une analyse de minimisation des coûts. Elle est réalisée sur un horizon temporel d'une année et inclut uniquement le coût d'acquisition des médicaments. Celui de la solution injectable est calculé à partir du prix des contrats négociés avec le groupement d'achat des établissements de santé de la région de Montréal. De plus, en raison de l'impact marginal sur le coût, il n'inclut pas celui des ingrédients non actifs utilisés pour la préparation de la magistrale.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 la solution orale et la préparation magistrale de glycopyrrolate en établissements de santé (INESSS)

Médicament	Coût annuel ^a
Solution orale de glycopyrrolate (Cuvposa ^{MC})	11 219 \$
Préparation magistrale de glycopyrrolate, à partir de la solution injectable	\$ ^b

- a Ce coût tient compte d'un poids corporel de 31 kg, lequel correspond au poids médian selon les courbes de croissance de l'OMS d'un enfant de 10 ans, et d'une dose moyenne quotidienne de 0,15 mg/kg.
- b Ce coût n'inclut pas celui des ingrédients non actifs utilisés, lequel aurait eu un impact marginal.

Il ressort de cette analyse pharmacoéconomique que le traitement d'un patient par la solution orale de glycopyrrolate est plus coûteux, et ce, pour des bénéfices de santé jugés similaires à ceux de la magistrale préparée à partir de la solution injectable.

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

La sialorrhée peut affecter l'estime de soi du patient. Il existe donc un risque associé de rejet social ou d'isolement. L'intégration et la participation sociales semblent des préoccupations familiales particulièrement importantes pour les enfants atteints de sialorrhée. En outre, le fardeau des soins est également accru par le besoin fréquent de changer les bavettes et les vêtements, et des objets tels que les ordinateurs peuvent être endommagés. Par ailleurs, la dynamique familiale peut être affectée, notamment par l'isolement des parents qui, gênés par la condition de leur enfant, n'osent plus sortir dans les lieux publics en famille ni inviter des gens chez eux.

Peu d'options thérapeutiques sont présentement inscrites sur les listes pour cette condition; considérant le prix élevé de certaines alternatives non inscrites, l'inscription de Cuvposa^{MC} pourrait avoir un impact sur l'accessibilité des soins pour les familles. De plus, ce produit offre une présentation, une saveur, une concentration et un étiquetage standard et uniformisé qui pourrait être associé à moins d'erreurs d'administration, par rapport aux préparations magistrales extemporanées. En outre, le développement de produits dont la formulation, l'indication et les renseignements sur la posologie sont adaptés à l'usage pédiatrique représente un bénéfice selon l'Institut.

Advenant l'inscription de la solution orale de glycopyrrolate, le risque d'usage non optimal hors indication est jugé présent, notamment dans le cas de poursuite du traitement au-delà de 18 ans et pour le traitement de la sialorrhée iatrogénique, telle que celle consécutive à l'utilisation d'un antipsychotique comme la clozapine. À la lumière de cette information, et également en raison de son coût de traitement différentiel significatif, l'INESSS juge qu'il serait raisonnable de recommander une utilisation encadrée par un critère reconnu pour le paiement.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire (RAMQ)

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients âgés de 3 à 18 ans (million)	Environ 1,4	Environ 1,4
Prévalence de la paralysie cérébrale	0,22 %	0,25 %
Proportion des enfants atteints de paralysie cérébrale affectés par la sialorrhée chronique grave	15 %	16 %
Prévalence de la paralysie cérébrale chez les patients atteints de sialorrhée secondaire à une condition neurologique	s. o.	75 %
Proportion des patients couverts par le RPAM	45 %	70 %
Proportion des patients atteints traités en milieu communautaire	s. o.	90 %
Nombre d'enfants admissibles en milieu communautaire (3 ans)	211, 213 et 215	476, 478 et 478
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché des principales options, sans inscription de la solution orale de glycopyrrolate (3 ans)		
Glycopyrrolate (solution injectable)	15 %	s. o.
Trihexyphénidyle	10 % ^a	2 %, 5 % et 10 %
Sans traitement	25 %	43%, 40 % et 35 %
Autres traitements ^b	50 %	55 %
Parts de marché de la solution orale de glycopyrrolate (3 ans)	15 %, 20 % et 25 %	15 %, 20 % et 25 %
Principales provenances des parts de marché		
Glycopyrrolate (solution injectable)	50 %	s. o.
Trihexyphénidyle	13 % ^a	10 %
Sans traitement	17 %	90 %
Autres traitements ^b	7 %	0 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût annuel moyen par patient ^c		
Glycopyrrolate (solution orale)	10 700 \$	12 119 \$
Glycopyrrolate (solution injectable)	24 428 \$	0 \$
Trihexyphénidyle	147 \$ ^d	197 \$
Sans traitement	0 \$	0 \$
Autres traitements ^b	0 \$	s. o.

s. o. : Sans objet.

a Ces parts de marché, pour le fabricant, tiennent également compte de la benztrapine.

b Pour le fabricant, ce groupe inclut uniquement la toxine botulinique. Pour l'INESSS, la toxine n'est pas considérée puisqu'elle n'est disponible que par la mesure du patient d'exception; les traitements retenus sont plutôt la benztrapine et l'ipratropium.

c Pour l'analyse du fabricant, les coûts estimés s'appuient sur un poids corporel de 28 kg pour un enfant de 9 ans. Pour celle de l'INESSS, les coûts s'appuient plutôt sur un poids de 31 kg pour un enfant de 10 ans, soit l'âge moyen de l'étude de Zeller (2012a). Ils tiennent tous compte du coût des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste.

d Le coût annuel de la benztrapine est quant à lui estimé à 176 \$.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de 65 patients, une économie budgétaire nette sur trois ans de 465 965 \$ est estimée sur le budget de la RAMQ.

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

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

- Prévalence de la paralysie cérébrale chez les patients atteints de sialorrhée secondaire à une condition neurologique : L'indication évaluée dans les présents travaux concerne les patients aux prises avec une sialorrhée chronique grave pouvant présenter un trouble neurologique autre que la paralysie cérébrale. C'est pourquoi les conditions médicales sous-jacentes ont été élargies, par rapport à celles retenues par le fabricant. Le nombre de patients atteints de sialorrhée chronique grave admissibles au traitement par la solution orale de glycopyrrolate a ainsi été augmenté de 33 %. Cette proportion s'appuie sur le rapport des réviseurs de l'étude de Zeller (2012a) ainsi que sur l'opinion d'experts.
- Proportion des patients couverts par le RPAM : Le fabricant a estimé que 45 % des patients atteints de paralysie cérébrale affectés par la sialorrhée modérée à grave seraient couverts par le régime public d'assurances médicaments. Pour sa part, l'INESSS juge que cette proportion pourrait être sous-estimée. Cela s'appuie sur l'expérience clinique des experts consultés et s'explique notamment par le fait que la condition de santé des patients peut être associée à des conditions familiales particulières. Ainsi, une proportion de 70 % a été retenue par l'INESSS. Cette modification a un effet à la hausse sur l'impact budgétaire. Toutefois, en raison de l'incertitude entourant cette donnée, elle a été testée en analyse de sensibilité.
- Provenance des parts de marché : Le fabricant considère que les parts de marché proviendront particulièrement des patients traités par la magistrale préparée à l'aide de la solution injectable de glycopyrrolate et, dans une moindre mesure, des patients traités par la benzotropine, la trihexyphénidyle, la toxine botulinique de même que ceux sans traitement. Dans son scénario de base, l'INESSS ne tient pas compte de la préparation magistrale puisque, en milieu communautaire, elle n'est remboursée que par la mesure du patient d'exception; ces patients sont ainsi considérés dans l'analyse comme étant sans traitement. Il est par ailleurs supposé que 90 % des parts de marché de la solution orale de glycopyrrolate proviendraient de ces patients qui ne reçoivent actuellement aucun traitement. La provenance résiduelle des parts serait attribuable aux patients traités au trihexyphénidyle. Ces modifications ont globalement un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.

Une modification additionnelle est apportée à l'analyse du fabricant puisque celui-ci a seulement estimé l'impact sur le budget de la RAMQ, en omettant les dépenses qui pourraient être engagées par les établissements de santé. Or, il est supposé qu'une certaine proportion de patients est prise en charge dans un centre d'hébergement et de soins de longue durée, en raison de leur condition neurologique. Ainsi, les estimations de l'impact sur le budget des établissements sont également considérées; elles se basent sur les hypothèses suivantes :

- Selon l'avis d'experts, 10 % des patients admissibles seraient pris en charge en établissement, ce qui porte le nombre à 53 patients par année.
- La majorité des patients seraient considérés comme étant sans traitement; les 20 % restants recevraient quant à eux la préparation magistrale réalisée à partir de la solution injectable de glycopyrrolate.
- La solution orale de glycopyrrolate détiendrait 60 %, 70 % et 80 % du marché au cours des trois premières années suivant son inscription. Ces parts proviendraient principalement des patients sans traitement (80 %) et, en minorité, de la préparation magistrale de glycopyrrolate réalisée à partir de la solution injectable (20 %).
- Le coût annuel du glycopyrrolate par patient est établi à 11 219 \$ pour la solution orale et à ■ \$ pour la magistrale réalisée à partir de la solution injectable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 Cuvposa^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des patients de 3 à 18 ans atteints d'un trouble neurologique associé à une sialorrhée problématique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	800 575 \$	1 073 529 \$	1 341 911 \$	3 216 015 \$
Établissements	355 811 \$	417 483 \$	477 124 \$	1 250 418 \$
Total	1 156 386 \$	1 491 012 \$	1 819 035 \$	4 466 433 \$
Nombre de personnes	103	133	162	162
IMPACT NET				
RAMQ ^b	863 416 \$	1 157 796 \$	1 447 245 \$	3 468 457 \$
Établissements	300 259 \$	352 303 \$	402 632 \$	1 055 194 \$
Total ^c	1 163 676 \$	1 510 099 \$	1 849 877 \$	4 523 652 \$
Total ^d	885 852 \$	1 230 689 \$	1 570 467 \$	3 687 008 \$
Analyses de sensibilité ^c	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^e			1 841 900 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^f			9 369 997 \$

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

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

c Ces estimations ne prennent pas en compte les coûts engagés pour certains patients qui reçoivent la préparation magistrale de glycopyrrolate couverte par la mesure du patient d'exception.

d Ces estimations déduisent de l'impact budgétaire les coûts engagés pour les patients actuellement traités par la mesure du patient d'exception avec une préparation magistrale de glycopyrrolate (à base de poudre ou à base de solution injectable).

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prévalence de 0,2 %, d'un taux de couverture au RPAM de 45 % et de parts de marché diminuées de 25 % pour la solution orale de glycopyrrolate.

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prévalence de 0,3 %, d'un taux de couverture au RPAM de 100 % et de parts de marché augmentées de 25 % pour la solution orale de glycopyrrolate.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, au cours des trois premières années suivant l'inscription de la solution orale de glycopyrrolate, des coûts de 1 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements et de 3,5 M\$ à celui de la RAMQ, soit un total de 4,5 M\$ pour le système de santé. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 162 patients seraient traités au cours de ces années.

Toutefois, certains patients en milieu communautaire reçoivent actuellement une magistrale de glycopyrrolate, préparée à partir de la solution injectable ou de la poudre, par le biais de la mesure du patient d'exception. La considération de l'ensemble des dépenses déjà engagées pour ces patients, ainsi que pour ceux recevant en établissements une magistrale de glycopyrrolate préparée à partir de la poudre, ramène l'impact budgétaire net à 3,7 M\$ sur 3 ans.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont unanimement d'avis d'inscrire Cuvposa^{MC} sur les listes des médicaments pour réduire la sialorrhée chronique grave chez les enfants, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- Le recul que donne l'expérience clinique avec le glycopyrrolate contrebalance la faible robustesse de la preuve.
- Le profil d'innocuité des anticholinergiques est bien connu des cliniciens et celui de la solution orale de glycopyrrolate ne semble pas montrer de risque supplémentaire à ce qui est observé par les cliniciens qui utilisent déjà des produits similaires.
- L'inscription du glycopyrrolate permettrait de combler un besoin de santé. De plus, il est attendu que l'inscription du glycopyrrolate puisse avoir un impact positif sur le fardeau des soins pour les familles des patients atteints de cette condition.
- L'inscription du glycopyrrolate est en harmonie avec les politiques de Santé Canada et de l'OPQ sur la préparation de magistrale non stérile en pharmacie, visant à privilégier les options commercialisées, ainsi qu'au document de principe de la Société canadienne de pédiatrie et du Centre de formulations pédiatriques de la famille Rosalind et Morris Goodman du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (Moore Hepburn 2019), visant l'amélioration de l'accès aux médicaments à usage pédiatrique.
- L'efficacité de la solution orale de glycopyrrolate ne peut être évaluée dans le contexte communautaire, les comparaisons avec les anticholinergiques inscrits sur les listes étant peu informatives. Il peut toutefois affirmer que son coût de traitement est nettement supérieur. Dans le contexte des établissements de santé, par rapport à la préparation magistrale réalisée à partir de la solution injectable de glycopyrrolate, la solution orale n'est pas jugée efficace.
- L'inscription de la solution orale de glycopyrrolate entraînerait un impact budgétaire net de 4,5 M\$ sur le système de santé et services sociaux québécois sur trois ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de la solution orale de glycopyrrolate pour réduire la sialorrhée chronique grave chez les enfants constitue une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation est encadrée par une indication reconnue qui favorise un usage approprié et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Plusieurs patients reçoivent les préparations magistrales de glycopyrrolate en milieu communautaire dans le cadre de la mesure du patient d'exception. L'application de cette mesure s'explique d'une part par le fait que la poudre n'est pas inscrite sur les listes et, d'autre part, par le fait que la forme injectable n'est pas couverte pour la réalisation d'une préparation à effet systémique. Ces préparations magistrales sont toutefois jugées comme étant les comparateurs principaux de la solution orale. Il appert que le coût annuel moyen de la solution orale (11 219 \$) est supérieur à celui de la préparation magistrale effectuée à base de poudre (240 \$) et inférieur à celui de la magistrale effectuée à base de la solution injectable (28 282 \$). Selon les statistiques de facturation de la RAMQ portant sur la mesure du patient d'exception au cours des trois dernières années, les parts de marché de la préparation à base de poudre étaient supérieures à celles de la préparation à base de solution injectable.

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

- Chaque réduction de 1 % du prix de la solution orale de glycopyrrolate réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 23 377 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bachrach SJ, Walter RS, Trzcinski K.** Use of glycopyrrolate and other anticholinergic medications for sialorrhea in children with cerebral palsy. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37(8):485-90.
- **Chaléat-Valaye E, Porte M, Buchet-Poyau K, et coll.** Management of drooling in children with cerebral palsy: A French survey. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20(4):524-31.
- **Evatt ML.** Oral glycopyrrolate for the treatment of chronic severe drooling caused by neurological disorders in children. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:543-47
- **Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, et coll.** Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: a double-blind, dose-ranging study. *JAMA Pediatrics* 2000;154(12):1214-8.
- **Moore Hepburn C, Gilpin A, Autmizguine J, et coll.** L'amélioration des médicaments à usage pédiatrique : une prescription pour les enfants et les adolescents canadiens. *J Paediatr Child Health* 2019;24(5):336-9.
- **Ontario Federation for Cerebral Palsy (OFCP).** A guide to cerebral palsy. Mise à jour en 2015. [En ligne. Page consultée le 18 juillet 2019]: <http://ofcp.ca/wp-content/uploads/2016/05/Guide-to-CP-2015.pdf>.
- **Ordre des pharmaciens du Québec.** Préparations magistrales non stériles en pharmacie : Norme 2012.01. 2012. [En ligne. Page consultée le 4 septembre 2019]: https://www.opq.org/doc/media/1088_38_fr-ca_0_norme_2012_01_magistrales_non_steriles.pdf.
- **Santé Canada, Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments.** Politique sur la fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada (POL-0051). Mise à jour le 26 janvier 2009. [En ligne. Page consultée le 4 septembre 2019]: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/compli-conform/pol_0051-fra.pdf.
- **Walshe M, Smith M, Pennington L.** Interventions for drooling in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(2).
- **Zeller RS, Davidson J, Lee HM, et coll. (b)** Safety and efficacy of glycopyrrolate oral solution for management of pathologic drooling in pediatric patients with cerebral palsy and other neurologic conditions. *Ther Clin Risk Manag* 2012;8:25-32.
- **Zeller RS, Lee HM, Cavanaugh PF, et coll. (a)** Randomized Phase III evaluation of the efficacy and safety of a novel glycopyrrolate oral solution for the management of chronic severe drooling in children with cerebral palsy or other neurologic conditions. *Ther Clin Risk Manag* 2012;8:15-23.

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

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

HERZUMA^{MC} – Cancer du sein et cancer gastrique métastatique

Avis transmis à la ministre en octobre 2019

Marque de commerce : Herzuma

Dénomination commune : Trastuzumab

Fabricant : Teva Innov

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 440 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Herzuma^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du sein au stade précoce, du cancer du sein métastatique et du cancer gastrique métastatique, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indications reconnues

- ◆ pour le traitement du cancer du sein métastatique en présence d'un degré élevé de surexpression de la protéine HER2, en association à la chimiothérapie.
- ◆ pour le traitement adjuvant du cancer du sein invasif complètement réséqué, HER-2 positif, chez les personnes :
 - avec une atteinte ganglionnaire ou sans atteinte ganglionnaire mais avec une tumeur d'au moins 1 cm (stade $\geq$ T1c);
 - et
 - qui ont une fraction d'éjection du ventricule gauche normale (FEVG $\geq$ 55 %).

Le trastuzumab peut être administré en concomitance ou à la suite d'une chimiothérapie adjuvante reconnue. La durée maximale de traitement est de 52 semaines

- ◆ en association avec un sel de platine et une fluoropyrimidine, pour le traitement de première intention des personnes atteintes de cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne, HER2 positif, inopérable, au stade avancé ou métastatique.

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

Herzuma^{MC} est un médicament biosimilaire du trastuzumab, dont le produit de référence est Herceptin^{MC}. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui vise sélectivement le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2; *human epidermal growth factor receptor-2*). Herzuma^{MC} est approuvé par Santé Canada pour le traitement du cancer du sein au stade précoce, du cancer du sein métastatique de même que du cancer gastrique métastatique. Herceptin^{MC} est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour ces indications, selon certaines conditions. Il s'agit du troisième biosimilaire du trastuzumab évalué par l'INESSS, après Ogivri^{MC}, pour lequel la ministre a sursis à la décision d'inscription, et Trazimera^{MC}, pour lequel la décision de la ministre est attendue. Il s'agit de la première demande d'évaluation pour Herzuma^{MC}, celle-ci ayant commencé avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 3 septembre 2019. Il vient confirmer qu'Herzuma^{MC} et Herceptin^{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'Herzuma^{MC} est donc reconnue.

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

Le prix d'une fiole de 440 mg d'Herceptin^{MC} est de 2 700 \$, tandis que le prix soumis d'une fiole de 440 mg d'Herzuma^{MC} est de ■■■ \$, ce qui représente une diminution de ■■■ % par rapport au prix du produit de référence.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Herzuma^{MC} à Herceptin^{MC} compte tenu d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Toutes indications confondues, il estime que des économies de ■■■ à ■■■ \$ sont attendues avec Herzuma^{MC} pour la dose de charge, alors qu'elles sont plutôt de ■■■ à ■■■ \$ par dose d'entretien.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, puisque rien ne porte à croire que les différentes formulations du trastuzumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Puisqu'il appert que le coût de traitement par Herzuma^{MC} est inférieur de ■■■ %, il est jugé efficient pour les trois indications reconnues faisant l'objet de cet avis.

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

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

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'Herzuma^{MC} pour le traitement du cancer du sein au stade précoce, du cancer du sein métastatique et du cancer gastrique métastatique HER2+. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, sur des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Incidence du cancer du sein au Québec en 2019 (nombre de cas)	6 675	s. o.
Proportion de cancer du sein HER2 positif	■ %	s. o.
Incidence du cancer de l'estomac et de l'œsophage, respectivement en 2017 (nombre de cas)	900 et 500	s. o.
Proportion de cancer diagnostiqué à un stade avancé ou métastatique, respectivement	Estomac : ■ % et ■ % Oesophage : ■ % et ■ %	s. o.
Proportion du cancer gastrique ou de la jonction gastro-oesophagienne ^a HER2 positif	■ %	s. o.
Proportion des personnes qui reçoivent le trastuzumab pour le cancer gastrique ou de la jonction gastro-oesophagienne, selon le stade	Avancé : ■ % Métastatique : ■ %	s. o.
Nombre total de nouvelles personnes à traiter (3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre de fioles d'Herceptin ^{MC} (2018)	s. o.	17 807 ^b
Variation annuelle moyenne du marché	s. o.	-2,4 % ^c
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché d'Herzuma ^{MC} (3 ans)	■ %	54 %, 100 % et 100 %
Provenance des parts de marché	Herceptin ^{MC}	Herceptin ^{MC}
COÛT DES TRAITEMENTS		
Prix d'une fiole d'Herzuma ^{MC}	■ \$	■ \$
Prix d'une fiole d'Herceptin ^{MC}	■ \$	2 700 \$

s. o. : Sans objet.

a La proportion de cancer de la jonction gastro-œsophagienne parmi les cas de cancer de l'œsophage est de 60 %.

b Correspond au nombre de fioles d'Herceptin^{MC} selon les données de ventes de produits pharmaceutiques du Canadian Drugstore & Hospital (CDH) d'IQVIA.

c Extrapolation selon les données du CDH d'IQVIA, de janvier 2017 à mars 2019.

Selon le fabricant, les économies anticipées sur le budget des établissements de santé dans les 3 premières années suivant l'inscription d'Herzuma^{MC} sont de ■ \$, pour le traitement de ■ patients.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a effectué sa propre analyse d'impact budgétaire en s'appuyant sur les données de vente de produits pharmaceutiques du Canadian Drugstore & Hospital (CDH) d'IQVIA. De plus, l'INESSS considère une mesure administrative qui suspend le remboursement d'Herceptin^{MC}, accompagnée d'une clause dérogatoire qui permettrait aux patients ayant amorcé ce dernier traitement de le poursuivre. Ainsi, les parts de marché d'Herzuma^{MC} dans la première année seraient plutôt de 54 %, pour ensuite atteindre 100 % dès la deuxième année. Ces modifications ont pour effet de diminuer les économies estimées.

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

Impacts budgétaires de l'inscription d'Herzuma^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement des patients atteints du cancer du sein au stade précoce, du cancer du sein métastatique et du cancer gastrique métastatique HER2+ (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nombre de fioles	9 382	16 913	16 506	42 801
IMPACT NET				
Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^a			■ \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^b			■ \$

a Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre inférieur de fioles vendues au cours des trois prochaines années (17 075, 16 709 et 16 302) et des parts de marché moindre dans la première année (44 %).

b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre supérieur de fioles vendues au cours des trois prochaines années (17 563, 17 116 et 16 709) et des parts de marché plus importantes pour la première année (64 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, si 42 801 fioles de 440 mg d'Herceptin^{MC} devaient être remplacées par un nombre équivalent de fioles d'Herzuma^{MC}, des économies d'environ ■ \$ pourraient être générées sur le budget des établissements de santé au cours des trois premières années suivant l'inscription de ce dernier.

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'Herzuma^{MC} et Herceptin^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- La nouvelle formulation est jugée efficiente.
- Des économies d'environ ■ \$ pourraient être générées sur le budget des établissements au cours des trois premières années suivant son inscription.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES À LA RECOMMANDATION

- Selon les informations disponibles sur le site web de Santé Canada lors de l'évaluation, Herzuma^{MC} ne serait pas encore commercialisé.
- L'INESSS a transmis à la ministre une recommandation d'inscription du trastuzumab sous-cutané (Herceptin^{MC} SC) en janvier 2019 pour le traitement du cancer du sein HER2+ au stade précoce. La ministre ayant sursis à la décision d'inscription, son utilisation n'a pas été considérée dans les analyses du présent avis. Le coût d'acquisition des différentes formulations d'Herceptin^{MC} étant le même, l'utilisation d'Herceptin^{MC} SC au détriment d'Herzuma^{MC} ferait diminuer les économies anticipées.
- À partir de l'analyse d'impact budgétaire, chaque baisse de 1 % du prix d'Herzuma^{MC} augmente les économies de ■ \$ sur trois ans.
- L'INESSS a transmis à la ministre deux recommandations d'inscription pour deux autres médicaments biosimilaires de trastuzumab (Ogivri^{MC} et Trazimera^{MC}) pour les mêmes indications.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 prix soumis sont [REDACTED] ([REDACTED] \$ pour Ogivri^{MC} et [REDACTED] \$ pour Trazimera^{MC}) à celui d'Herzuma^{MC}.

- L'INESSS évalue présentement Kadcylla^{MC} (trastuzumab emtansine) pour le traitement du cancer du sein HER2 au stade précoce. Advenant une recommandation favorable ainsi que son remboursement subséquent, la taille du marché du trastuzumab serait potentiellement réduite de façon importante. De fait, les économies anticipées seraient de moindre ampleur.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **BGP Pharma ULC.** Ogivri^{MC}. Monographie de produit. 2019/05/03. [En ligne. Page consultée le 30 août 2019] https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00051362.PDF
- **Celltrion Healthcare Co. Ltd. et Teva Canada Ltd.** Herzuma^{MC}. Product monograph. 2019/09/03. [En ligne. Page consultée le 13 septembre 2019] https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052973.PDF
- **Hoffmann-La Roche Ltée.** Herceptin^{MC}. Monographie de produit. 2019/05/24. [En ligne. Page consultée le 30 août 2019] https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00051549.PDF
- **Pfizer Canada ULC.** Trazimera^{MC}. Product monograph. 2019/08/15. [En ligne. Page consultée le 30 août 2019] https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052696.PDF
- **Santé Canada.** Base de données sur les produits pharmaceutiques. [En ligne. Page consultée le 17 septembre 2019] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>

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

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

LYNPARZA^{MC} – Traitement d’entretien du cancer de l’ovaire

Avis transmis à la ministre en octobre 2019

Marque de commerce : Lynparza

Dénomination commune : Olaparib

Fabricant : AZC

Forme : Comprimé

Teneurs : 100 mg et 150 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l’ensemble des aspects prévus par la loi, l’Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d’ajouter une indication reconnue à Lynparza^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement d’entretien du cancer de l’ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, porteur d’une mutation *Breast Cancer* (BRCA) suivant une chimiothérapie de première intention, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicaments d’exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ en monothérapie pour le traitement d’entretien d’une forme avancée (stade FIGO III ou IV) du cancer épithélial de haut grade de l’ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, porteur d’une mutation BRCA1 ou BRCA2, chez les personnes :
 - qui ont obtenu une réponse tumorale objective à une chimiothérapie de première intention à base d’un sel de platine;
 - et
 - dont le statut de performance selon l’ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

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

L’autorisation ne sera pas renouvelée pour les personnes présentant une réponse complète (absence de signes cliniques et radiologiques de la maladie, accompagnée d’un taux normal de CA-125) à la suite de 24 mois de traitement par l’olaparib.

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

À l'intention du public

L'olaparib (Lynparza^{MC}) est un médicament utilisé pour traiter le cancer de l'ovaire, le cancer des trompes de Fallope et le cancer péritonéal primaire. Ces cancers sont souvent détectés à un stade avancé et ils sont généralement agressifs, ce qui diminue de beaucoup l'espérance de vie des patientes qui en sont atteintes. L'olaparib est administré comme traitement d'entretien aux femmes dont le cancer a bien répondu à une chimiothérapie de première intention. Une mutation *Breast Cancer* (BRCA) doit être présente. L'olaparib vise à retarder la réapparition de la maladie et l'administration d'une nouvelle chimiothérapie. Actuellement, ces femmes ne reçoivent aucun traitement médicamenteux suivant leur chimiothérapie et elles sont suivies par leur médecin afin de surveiller l'évolution de la maladie.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de l'olaparib repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats montrent que l'olaparib réduit de 70 % le risque de progression de la maladie ou de décès et il retarde d'un peu plus de trois ans l'administration d'une nouvelle chimiothérapie, comparativement à un placebo. Cependant, aucune différence de survie entre le placebo et l'olaparib n'a été observée. L'utilisation de l'olaparib est associée à des effets secondaires importants, mais il ne semble pas affecter la qualité de vie des patientes.

Le coût de traitement à l'olaparib est très élevé. Le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est élevé lorsqu'il est comparé à la surveillance active. Par ailleurs, l'INESSS estime que le remboursement de l'olaparib entraînerait des dépenses d'environ 9,4 millions de dollars pour le système de santé sur trois ans.

L'INESSS est conscient de l'importance pour les patientes et leurs proches de retarder la réapparition de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. C'est pourquoi l'INESSS recommande à la ministre de rembourser l'olaparib à la condition que son utilisation soit encadrée et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'olaparib est un inhibiteur sélectif des enzymes 1, 2 et 3 de la famille des poly (ADP-ribose) polymérases (PARP), qui s'administre par voie orale. Ces enzymes sont notamment impliquées dans la réparation des cassures de l'ADN et dans le maintien de la stabilité génomique. La liaison de l'olaparib à

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

ces enzymes perturbe le processus de réparation de l'ADN, mais d'autres mécanismes peuvent prendre la relève, notamment celui impliquant les protéines BRCA1 et BRCA2. Une déficience dans ces deux systèmes de réparation de l'ADN entraînerait la mort des cellules tumorales.

L'olaparib est notamment indiqué « pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'une forme avancée d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un carcinome péritonéal primitif, porteuses de BRCA muté, et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine ».

Il est actuellement inscrit sur les listes des médicaments à titre de médicament d'exception pour le traitement d'entretien du cancer épithélial de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, porteur d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 germinale, récidivant et sensible aux sels de platine, chez les femmes qui ont obtenu une réponse tumorale objective à leur dernière chimiothérapie à base d'un sel de platine. Il s'agit de la première évaluation de Lynparza^{MC} par l'INESSS pour le traitement d'entretien suivant une chimiothérapie de première intention, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer de l'ovaire est relativement rare, mais il est agressif et de mauvais pronostic. Il représente le huitième des types de cancer les plus fréquemment diagnostiqués et la cinquième cause de décès par cancer chez les femmes. Au Québec, en 2017, il est estimé qu'environ 710 nouveaux cas de cancer ovarien ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 430 femmes. Les statistiques canadiennes sur le cancer en 2018 indiquent que 62,8 % des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués à un stade avancé (stade III ou IV) et associés à un taux de survie à cinq ans de 29 % (Howlander 2019). Le cancer de l'ovaire épithélial séreux à haut grade est le sous-type le plus commun, représentant plus du deux tiers des cas (Lheureux 2019). De 15 à 20 % de ces tumeurs sont porteuses d'une mutation BRCA d'origine germinale (Lheureux), et de 3 à 6 % sont porteuses d'une mutation BRCA d'origine somatique (Moshetta 2016, Tan 2015). Le cancer des trompes de Fallope et le cancer péritonéal primaire sont des néoplasies rares, qui ressemblent morphologiquement et cliniquement au cancer épithélial de l'ovaire et qui sont traitées de façon similaire.

En première intention, les options thérapeutiques consistent en une résection chirurgicale de la tumeur, accompagnée généralement d'une polychimiothérapie adjuvante avec un doublet d'agents, combinant un sel de platine et une taxane. Les patientes qui ne sont pas aptes à recevoir un tel doublet peuvent recevoir le carboplatine en monothérapie. Chez les patientes atteintes d'une maladie de stade IIIC ou IV, trois cycles (ou plus) de chimiothérapie néoadjuvante à base de sel de platine peuvent précéder la chirurgie lorsque la résection complète de la maladie macroscopique n'est pas jugée faisable, après quoi le traitement est complété par trois cycles additionnels de chimiothérapie à base d'un sel de platine. La chimiothérapie peut aussi être administrée par voie intrapéritonéale chez les patientes atteintes d'une maladie de stade III avec une maladie résiduelle inférieure à 1 cm postrésection. Parmi les femmes qui obtiennent une réponse au traitement de première intention, environ 70 % ont une récurrence dans un délai de trois ans (Ledermann 2013). Les traitements administrés à la suite d'une récurrence sont à visée palliative, dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 la majorité des femmes nouvellement diagnostiquées avec une forme avancée d'un cancer de l'ovaire épithélial porteur d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 obtiennent une réponse à la chimiothérapie de première intention, il existe un besoin pour de nouveaux traitements puisque la plupart des femmes atteintes auront une récurrence dans un délai de trois ans. Au Québec, il n'existe pas de traitement d'entretien suivant une chimiothérapie de première intention pouvant prolonger la période sans progression de la maladie et retarder l'administration d'une nouvelle chimiothérapie; la pratique clinique actuelle est la surveillance active.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude SOLO-1 (Moore 2018) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude SOLO-1 est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'olaparib, comparativement à celles d'un placebo, comme traitement d'entretien suivant une chimiothérapie de première intention. Elle a été réalisée sur 391 femmes atteintes d'une forme avancée (stade FIGO III ou IV) de cancer épithélial séreux ou endométrioïde de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primaire, de haut grade et porteur d'une mutation BRCA1 ou BRCA2. Elles devaient présenter une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie de première intention à base d'un sel de platine et avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon le type de réponse tumorale obtenu suivant la chimiothérapie (complète ou partielle).

Le traitement par l'olaparib, ou le placebo, devait être commencé au cours des huit semaines suivant la chimiothérapie, à raison d'une dose de 300 mg deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou jusqu'à deux ans. Les patientes présentant des signes de la maladie après deux ans et qui pouvaient bénéficier de la poursuite du traitement pouvaient être traitées au-delà de cette période. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par les investigateurs. L'analyse principale a été réalisée lorsqu'environ 51 % du nombre total d'événements attendus ont été observés, soit après un suivi médian de 40,7 mois. Le paramètre d'évaluation principal, la deuxième survie sans progression et la survie globale ont été évalués selon une approche hiérarchisée afin de contrôler l'erreur de type 1. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude SOLO-1 (Moore 2018)

Paramètre d'efficacité après un suivi médian de 40,7 mois ^a	Olaparib (n = 260)	Placebo (n = 131)	RRI (IC95 %), valeur p
Survie médiane sans progression selon les investigateurs	Non atteinte	13,8 mois	0,30 (0,23 à 0,41) p < 0,001
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant	Non atteinte	14,1 mois	0,28 (0,20 à 0,39)
Deuxième survie médiane sans progression ^{b,c}	Non atteinte	41,9 mois	0,50 (0,35 à 0,72) p < 0,001
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,95 (0,60 à 1,53) p = ■
Délai médian avant l'administration du premier traitement subséquent ^c	51,8 mois	15,1 mois	0,30 (0,22 à 0,40)
Délai médian avant l'administration du deuxième traitement subséquent ^c	Non atteint	40,7 mois	0,45 (0,32 à 0,63)

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

a La survie sans progression selon les investigateurs, la deuxième survie sans progression et la survie globale ont été évaluées selon une approche hiérarchisée.

b Temps médian écoulé entre la répartition aléatoire et la deuxième progression selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

c Résultats d'évaluation par les investigateurs.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate, la population étant comparable entre les groupes.
- Les caractéristiques de base des patientes sont suffisamment détaillées. Celles-ci ont un âge médian de 53 ans, un statut de performance selon l'ECOG de 0 (78 %) et sont majoritairement atteintes d'un cancer épithélial séreux de l'ovaire de haut grade (96 %). Selon les tests de dépistage réalisés dans le cadre des études, 388 patientes (99 %) présentaient une mutation BRCA1 ou BRCA2 germinale confirmée. La plupart des femmes (78 %) avaient reçu six cycles de chimiothérapie. Le carboplatine et le paclitaxel ont été les agents administrés chez 91 % et 98 % des patientes, respectivement, ce qui est représentatif de la pratique clinique au Québec. La majorité des femmes (82 %) ont obtenu une réponse complète à la chimiothérapie. Les experts estiment que la population étudiée correspond globalement à celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat pour apprécier l'efficacité d'un traitement d'entretien. De surcroît, il a été validé par un comité indépendant.
- Le placebo est un comparateur adéquat puisqu'à la suite d'une chimiothérapie de première intention, la pratique clinique actuelle au Québec est la surveillance active.

Les résultats de l'analyse principale démontrent qu'un traitement d'entretien à l'olaparib, suivant une chimiothérapie de première intention, prolonge significativement la survie médiane sans progression, comparativement à un placebo. L'ampleur du gain ne peut être appréciée avec précision puisque la survie médiane sans progression n'est pas atteinte dans le groupe olaparib au moment de l'analyse, mais une diminution du risque de progression ou de décès de 70 % est observée, ce qui est jugé important et cliniquement significatif. Les résultats sur la survie sans progression provenant de l'analyse menée par le comité indépendant appuient ceux des investigateurs. Les résultats des analyses de sous-

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

groupes suggèrent que les bénéfices sur la survie sans progression en faveur de l'olaparib sont observés dans tous les sous-groupes évalués.

Par ailleurs, malgré l'immaturation des données, les résultats montrent que l'olaparib réduit de 50 % le risque d'une seconde progression ou d'un décès, par rapport au placebo, ce qui indique que les bénéfices du traitement se maintiennent dans le temps. L'olaparib retarde de 36,7 mois l'administration d'un premier traitement subséquent, comparativement au placebo, ce qui est jugé cliniquement très important. L'INESSS est d'avis que ce paramètre d'évaluation est un bon indicateur de l'efficacité du traitement, car le but des traitements d'entretien est de retarder l'administration d'une nouvelle thérapie et l'accumulation des toxicités. En ce qui concerne la survie globale, aucune différence n'est observée entre les groupes lors de cette analyse et des données à plus long terme sont nécessaires afin d'évaluer adéquatement ce paramètre. Toutefois, compte tenu du fait que 37 % des patientes du groupe placebo ont reçu un inhibiteur de la PARP à la progression de la maladie en dehors du cadre de l'étude, l'INESSS estime que les bénéfices potentiels sur la survie globale de l'olaparib pourraient être masqués durant l'analyse finale.

Les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'olaparib, par rapport au placebo, sont les nausées (77 % contre 38 %), la fatigue ou l'asthénie (63 % contre 42 %), les vomissements (40 % contre 15 %), l'anémie (39 % contre 10 %) et la dysgueusie (26 % contre 4 %). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou plus est supérieur dans le groupe olaparib (39 % contre 18 %) : l'anémie (22 % contre 2 %) et la neutropénie (9 % contre 5 %) sont les plus fréquents. Une leucémie myéloïde aigüe est survenue chez 3 patientes du groupe olaparib, après plus de 30 jours suivant l'arrêt du produit. De nouveaux cancers primitifs ont été rapportés chez cinq patientes du groupe olaparib (2 %) et chez trois patientes du groupe placebo (2 %). De l'avis des experts, l'expérience clinique avec l'olaparib est trop limitée pour statuer sur les risques de leucémies et de cancers secondaires; une surveillance de ceux-ci est requise. La proportion de sujets ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est supérieure dans le groupe recevant l'olaparib (12 % contre 2 %). L'INESSS considère que l'olaparib peut provoquer des effets indésirables importants, mais une interruption temporaire ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

La qualité de vie a été évaluée pour les deux premières années de traitement à l'aide du *Trial Outcome Index* (TOI), un indice du bien-être physique, du bien-être fonctionnel et des principaux symptômes du cancer de l'ovaire dérivé du questionnaire *Functional Assessment Cancer Therapy-Ovarian* (FACT-O). Ce questionnaire est reconnu et validé dans le contexte du cancer de l'ovaire, mais il ne l'est pas spécifiquement pour le traitement d'entretien. Notons qu'au moins 80 % des participantes ont répondu au questionnaire de qualité de vie à chacune des évaluations jusqu'à la semaine 97. Les résultats de cette analyse indiquent qu'après deux ans de traitement, la qualité de vie des patientes du groupe olaparib est demeurée stable par rapport à la valeur initiale (+ 0,3 point selon le TOI), alors qu'elle s'est légèrement améliorée dans le groupe placebo (+ 3,3 points selon le TOI). L'ampleur de la différence n'atteint toutefois pas le seuil de signification clinique de 10 points. Ainsi, malgré la toxicité relative de l'olaparib, ce traitement ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patientes, comparativement au placebo.

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

Perspective du clinicien

Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de lettres reçues de gynécologues oncologues, ainsi que de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Le cancer de l'ovaire de stade III/IV est agressif et représente une cause significative de décès lié aux cancers gynécologiques. Malgré les efforts investis lors de la chirurgie pour ne laisser aucune maladie résiduelle, la grande majorité des femmes présenteront une récurrence à la suite de la chimiothérapie de première intention dans un délai d'un peu plus d'un an, nécessitant l'administration d'une nouvelle chimiothérapie difficilement tolérable pour les patientes. Chez les femmes atteintes d'une forme avancée d'un cancer de l'ovaire épithélial porteur d'une mutation BRCA1 ou BRCA2, les cliniciens soulignent que l'étude SOLO-1 démontre qu'un traitement d'entretien à l'olaparib suivant une chimiothérapie de première intention procure des bénéfices cliniques très importants, par rapport au placebo, en prolongeant significativement la période sans progression de la maladie ainsi qu'en retardant de trois ans l'administration d'une nouvelle chimiothérapie cytotoxique. Toutefois, en fonction des données actuellement disponibles, les experts estiment hasardeux de se prononcer sur un gain potentiel de survie globale. Bien que l'olaparib puisse provoquer des effets indésirables qui peuvent être significatifs, les cliniciens précisent que la majorité des effets indésirables observés sont d'intensité légère à modérée, surviennent au début du traitement et peuvent être gérés par une diminution de la dose, sans nécessiter un arrêt définitif du traitement. D'ailleurs, l'olaparib ne semble pas causer une détérioration de la qualité de vie.

Bien que pratiquement toutes les patientes de l'étude SOLO-1 présentaient une mutation BRCA d'origine germinale (99 %), il est attendu que les bénéfices cliniques observés avec l'olaparib soient comparables entre les mutations d'origine germinale ou somatique.

De l'avis des cliniciens, dans l'attente de données probantes concernant la séquence de traitements, il serait raisonnable de ne pas empêcher l'utilisation des inhibiteurs de la PARP après une nouvelle ligne chimiothérapie lorsqu'une progression survient après le traitement à l'olaparib. Par contre, lorsqu'une progression survient pendant ou peu après le traitement à l'olaparib, les cliniciens soulignent que les inhibiteurs de la PARP ne devraient plus être utilisés par la suite.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent d'une lettre reçue de Cancer de l'ovaire Canada, œuvre de bienfaisance enregistrée au Canada.

Les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé sont confrontées à un sombre pronostic, leur espérance de vie étant généralement estimée à moins de cinq ans. À cet égard, bien que la majorité de celles-ci présentent une réponse au traitement de première intention, elles font état des effets psychologiques attribuables à la forte probabilité de la survenue d'une récurrence, tels que l'anxiété, les incertitudes quant à l'avenir et la peur de mourir. De plus, elles rapportent que la maladie affecte négativement leur vie professionnelle, familiale et sexuelle. Elles soulignent également que la chimiothérapie entraîne des effets indésirables importants et souvent difficilement tolérables, notamment la fatigue, la perte des cheveux et la neuropathie. Par conséquent, les patientes témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies qui pourraient retarder le plus longtemps possible la récurrence et l'administration d'une chimiothérapie, améliorer la qualité de vie, réduire le nombre de visites dans les

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

hôpitaux et permettre de survivre plus longtemps. Les patientes rapportent que l'olaparib diminue l'inquiétude relative à la survenue d'une récurrence et apporte l'espoir d'une guérison.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'olaparib est démontrée pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, porteur d'une mutation BRCA suivant une chimiothérapie de première intention.

Motifs de la position unanime

- L'olaparib diminue le risque de progression ou de décès de 70 % comparativement au placebo, ce qui est jugé important et cliniquement significatif.
- L'olaparib retarde de 36,7 mois l'administration d'un premier traitement subséquent par rapport au placebo, ce qui est jugé cliniquement important, car l'objectif des traitements d'entretien est de retarder le plus possible l'administration d'une nouvelle chimiothérapie et l'accumulation des toxicités.
- Aucun gain de survie globale n'a été observé par rapport au placebo après un suivi médian d'environ 41 mois. Bien qu'un suivi à plus long terme soit nécessaire pour évaluer adéquatement ce paramètre, la détection d'un bénéfice potentiel de l'olaparib pourrait être masquée puisqu'un pourcentage appréciable de patientes du groupe placebo ont reçu un inhibiteur de la PARP à la progression.
- L'olaparib peut provoquer des effets indésirables importants, mais une interruption temporaire ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- L'olaparib ne semble pas provoquer une détérioration de la qualité de vie des patientes, comparativement au placebo.
- L'olaparib constitue une nouvelle option thérapeutique à un stade de la maladie où aucun traitement d'entretien n'est disponible. Par conséquent, il permettrait de combler un besoin de santé jugé important.

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de 100 mg ou de 150 mg d'olaparib est de 65,89 \$. Le coût d'un cycle de traitement de 30 jours, à la dose recommandée de 300 mg deux fois par jour, est de 7 907 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'olaparib comparativement à la surveillance active, pour le traitement d'entretien des patientes atteintes d'une forme avancée d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire, porteur de BRCA muté, et qui sont en réponse suivant une chimiothérapie de première intention à base d'un sel de platine. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 30 ans, représentant un horizon à vie pour ces patientes;

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

- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude SOLO-1. Les données de survie sans progression et de survie globale sont extrapolées sur l'horizon temporel au moyen d'une distribution paramétrique;
- retient des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensions* (EQ-5D), tirées de l'étude SOLO-1;
- est réalisée selon une perspective du système public de soins de santé dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments, de la prise en charge des effets indésirables et de la maladie, ainsi que des soins de fin de vie. À ceux-ci s'ajoutent, pour la perspective sociétale, les coûts associés aux pertes de productivité ainsi que les frais déboursés par la patiente.

Selon l'approche probabiliste, le ratio cout-utilité incrémental (RCUI) de l'olaparib, comparativement à la surveillance active, s'établit à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). La probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné est de ■■■ %. Par ailleurs, le RCUI déterministe de l'olaparib s'établit quant à lui à ■■■ \$/QALY gagné.

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

- Survie globale : Un gain de survie globale de ■■■ mois en faveur de l'olaparib est supposé par le fabricant. Compte tenu de l'imaturité des données, une incertitude est présente quant à un gain de survie en faveur de l'olaparib. En effet, selon les experts, bien que les résultats de survie sans progression soient encourageants, il est difficile à ce stade d'anticiper l'effet d'un traitement d'entretien à l'olaparib sur la survie globale. Par conséquent, l'INESSS retient un scénario de base où aucun avantage de survie globale n'est accordé. En analyse de sensibilité, l'hypothèse d'un gain non actualisé plus conservateur de 27 mois est entre autres explorée.
- Survie sans progression : La survie médiane sans progression de l'olaparib n'étant pas atteinte dans l'étude SOLO-1, le fabricant l'estime à ■■■ mois à partir d'une distribution paramétrique (log-normale) pour un gain de ■■■ mois par rapport à la surveillance active. L'INESSS retient quant à lui une distribution plus conservatrice (exponentielle), dans laquelle la survie médiane sans progression générée est inférieure au délai médian avant l'administration du premier traitement subséquent observé dans l'étude SOLO-1. Ainsi, en considérant le délai médian avant l'administration du premier traitement subséquent d'environ 52 mois, une survie médiane sans progression de 49 mois est modélisée pour l'olaparib; celle-ci se traduit par un gain de 36 mois par rapport à la surveillance active. De plus, le fabricant suppose que les patientes qui sont en survie sans progression après ■■■ mois sont guéries. En l'absence de preuve, l'INESSS ne peut présumer d'une guérison à long terme de ces patientes et considère ainsi que leur devenir suit la tendance observée à partir des données de l'étude SOLO-1.

Cette analyse comporte une limite importante quant au retraitement des patientes à l'olaparib. Les patientes présentant toujours une réponse complète après 24 mois de traitement d'entretien à l'olaparib pourraient être retraitées par ce produit advenant une progression ultérieure. Le fabricant, en se basant sur les données de l'étude SOLO-1, suppose qu'environ ■■■ % des patientes ayant commencé un traitement d'entretien à l'olaparib sont retraitées par un inhibiteur de la PARP. Faute de meilleures données, l'INESSS retient cette proportion dans son analyse. Toutefois, il convient de noter qu'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).

incertitude persiste sur la proportion de patientes qui seraient retraitées à l'olaparib ainsi que sur l'efficacité de cette pratique.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'olaparib à la surveillance active pour le traitement d'entretien des patientes atteintes d'une forme avancée d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire, porteur de BRCA muté, et qui sont en réponse à une chimiothérapie de première intention à base d'un sel de platine.

Perspective MSSS	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie globale	0,00	0,25	16 352	65 446
2. Survie sans progression	1,75	1,53	73 943	48 461
SCÉNARIO DE BASE				
1+2	0,00	0,11	47 221	417 628 ^b
BORNE INFÉRIEURE				
1 ^c +2	1,81	1,57	59 295	37 685
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2 ^d	0,00	0,11	47 772	431 977
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 14 % que le ratio soit ≤ 50 000 \$/QALY gagné et de 24 % qu'il soit ≤ 100 000 \$/QALY gagné.			

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

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

b La perspective de l'analyse a un impact modeste sur les résultats : le RCUI, selon une perspective sociétale, est de 397 808 \$/QALY gagné.

c L'estimation considère un gain de survie globale non actualisé en faveur de l'olaparib de 27 mois.

d L'estimation considère un gain de survie sans progression non actualisé en faveur de l'olaparib de 36 mois.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable est de 417 628 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il pourrait varier de 37 685 à 431 977 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est de 14 ou 24 %, respectivement.

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

L'accès à l'olaparib est tributaire du dépistage des mutations BRCA. Actuellement, au Québec, les tests de dépistage de routine sont réalisés à partir d'échantillons sanguins et permettent uniquement la détection des mutations BRCA d'origine germinale, soit de 15 à 20 % des cas. Les analyses sanguines ne peuvent pas dépister les 3 à 6 % des mutations BRCA d'origine somatique. Certaines personnes refusent d'effectuer les analyses sanguines de la lignée germinale, notamment en raison des conséquences potentielles sur leur fratrie et leurs assurances privées. L'INESSS reconnaît la pertinence clinique d'un test de dépistage tumoral validé, largement disponible au Québec, qui détecterait toutes les mutations

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

BRCA, peu importe son origine (germinale ou somatique), afin de permettre une prise en charge appropriée des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire porteur de BRCA muté. Une incidence budgétaire sur trois ans de 711 143 \$ a été estimée pour la réalisation de 1 370 analyses pour permettre la détection d'une mutation tumorale chez toutes les patientes.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement d'une nouvelle indication reconnue à l'olaparib pour le traitement d'entretien des patientes atteintes d'une forme avancée d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire, porteur de BRCA muté, et qui sont en réponse à une chimiothérapie de première intention à base d'un sel de platine. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de nouveaux cas de cancer de l'ovaire au Québec (3 ans)	644, 648 et 653	723, 727 et 732
Proportion de femmes avec un cancer de l'ovaire avancé	■ %	62,8 %
Proportion de femmes testées pour une mutation sur l'un des gènes BRCA (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	80 %, 90 % et 90 %
Proportion de femmes avec un gène BRCA muté	■ %	22 % ^a
Proportion de femmes recevant une chimiothérapie de 1 ^{re} intention et chez lesquelles une réponse est observée	■ %	85 %
Proportion de personnes assurées RAMQ	■ %	44 %
Nombre de patientes admissibles au traitement (3 ans)	■, ■ et ■	30, 34 et 34
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'olaparib (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	75 %, 80 % et 80 %
Provenance de ses parts de marché	Surveillance active	Surveillance active
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement par patiente avec l'olaparib	■ \$	150 297 \$

a Proportion de patientes avec une mutation germinale ou somatique.

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

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

- Proportion de personnes assurées RAMQ : L'INESSS retient une proportion plus élevée que celle du fabricant, en se basant sur les statistiques de facturation de la RAMQ et en considérant l'âge moyen (53,5 ans) des patientes incluses dans l'étude SOLO-1. Cette modification augmente le nombre de patientes admissibles au traitement et, par conséquent, l'impact budgétaire.
- Effet sur l'usage de l'olaparib en deuxième intention : Le fabricant prévoit que le remboursement de l'olaparib en traitement d'entretien, à la suite d'une chimiothérapie de première intention,

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

devancerait le traitement de quelques patientes et en réduirait l'usage en traitement d'entretien à la suite d'une chimiothérapie de seconde intention. Bien que cela soit plausible, il est estimé que cette réduction de l'usage surviendrait au-delà de la fenêtre temporelle de 3 ans couverte par l'analyse. De surcroît, ces déplacements de coûts pourraient être masqués par le fait que certaines patientes traitées par l'olaparib en première intention pourraient le recevoir de nouveau advenant une progression ultérieure. L'INESSS n'a donc pas considéré l'usage en deuxième intention et cette modification augmente l'impact budgétaire.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Lynparza^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement d'entretien des patientes atteintes d'une forme avancée d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire, porteur d'une mutation BRCA, et qui sont en réponse à une chimiothérapie de première intention à base d'un sel de platine (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	1 768 588 \$	3 525 650 \$	3 999 591 \$	9 293 829 \$
Nombre de personnes	23	44	44	77 ^c
IMPACT NET^b				
RAMQ	1 779 749 \$	3 547 898 \$	4 024 830 \$	9 352 476 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			7 652 026 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			11 052 926 \$

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

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

c Le nombre total de personnes est fondé sur l'hypothèse selon laquelle toutes les patientes poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de 18 % des patientes avec un gène BRCA muté.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion de 26 % des patientes avec un gène BRCA muté.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 9,4 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'olaparib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 77 patientes seraient traitées au cours de ces années.

Advenant que le test permettant la détection d'une mutation tumorale ne soit pas introduit dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*, il est plutôt anticipé que 15 % des femmes seraient positives pour une mutation BRCA, dépistage réalisé à partir d'échantillons sanguins. Compte tenu de cette considération, 52 femmes seraient traitées à l'olaparib en traitement d'entretien suivant une chimiothérapie de première intention, pour un total de 6,4 M\$ au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une l'indication reconnue.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à l'olaparib sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, porteur d'une mutation BRCA suivant une chimiothérapie de première intention.

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

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

Motifs de la position unanime

- L'olaparib diminue le risque de progression ou de décès de 70 % et retarde de 36,7 mois l'administration d'un premier traitement subséquent comparativement au placebo, ce qui est jugé cliniquement important.
- L'olaparib peut provoquer des effets indésirables importants, mais une interruption temporaire ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- L'olaparib ne semble pas détériorer la qualité de vie des patientes, par rapport au placebo.
- L'olaparib constitue une nouvelle option thérapeutique à un stade de la maladie où aucun traitement d'entretien n'est disponible. Considérant les bénéfices cliniques observés de son usage, l'olaparib répondrait à un besoin de santé jugé important.
- Comparativement à la surveillance active, le ratio coût-utilité différentiel de l'olaparib est estimé à 417 628 \$/QALY gagné, ce qui est jugé non efficient.
- L'INESSS souligne la pertinence clinique d'un test de dépistage tumoral validé, largement disponible au Québec, qui détecterait toutes mutations BRCA, peu importe leur origine (germinale ou somatique), afin de permettre une prise en charge appropriée des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire porteur de BRCA muté.
- Il s'agit d'un médicament coûteux et son remboursement engendrerait sur le budget de la RAMQ des coûts de l'ordre de 9,4 M\$ sur trois ans.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'olaparib pour le traitement d'entretien, suivant une chimiothérapie de première intention, du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire, porteur d'une mutation BRCA, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si une indication de paiement qui favorise un usage approprié était ajoutée à la section des médicaments d'exception et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir des analyses économiques, chaque baisse de 1 % du prix de l'olaparib diminue le RCUI de 5 534 \$/QALY gagné et réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 92 938 \$.

Lynparza^{MC} (traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant)

Puisque l'administration de l'olaparib requiert une mutation des gènes BRCA, peu importe son origine, et qu'il est attendu que les bénéfices cliniques d'un inhibiteur de la PARP soient comparables entre les mutations BRCA d'origine germinale ou somatique, l'INESSS recommande à la ministre de modifier l'indication reconnue de Lynparza^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire porteur d'une mutation BRCA1 ou BRCA2, récidivant et sensible aux sels de platine. L'indication reconnue deviendrait la suivante :

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

- ◆ pour le traitement d'entretien du cancer épithélial de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope, ou du cancer péritonéal primaire, porteur d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 germinale, chez les personnes :
 - qui ont reçu au moins deux protocoles de chimiothérapies à base d'un sel de platine; et
 - dont la maladie a progressé plus de 6 mois suivant la fin de l'avant-dernière chimiothérapie à base d'un sel de platine; et
 - qui ont obtenu une réponse tumorale objective à leur dernière chimiothérapie à base d'un sel de platine; et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Il est à noter qu'un traitement d'entretien à l'olaparib n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un inhibiteur de la PARP, si celui-ci a été administré pour le traitement du cancer de l'ovaire, du cancer des trompes de Fallope ou du cancer péritonéal primaire.

Cet élargissement du critère en deuxième intention devrait entraîner l'utilisation de quelques tests compagnons additionnels pour certaines patientes qui n'auraient pas déjà été testées et également générer des coûts relativement modestes sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer: Rapport spécial de 2018 sur l'incidence du cancer selon le stade. Toronto, Société canadienne du cancer; 2018. <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2018-FR.pdf>
- **Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et coll.** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/results_merged/sect_21_ovary.pdf.
- **Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et coll.** Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
- **Lheureux S, Braunstein M et Oza AM.** Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. CA Cancer J Clin 2019;69(4):280-304.
- **Moore K, Colombo N, Scambia BG, et coll.** Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2018;379:2495-505.
- **Moschetta M, George A, Kaye SB, et coll.** BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. Ann Oncol 2016;27(8):1449-55.
- **Tan DS et Kaye SB.** Chemotherapy for patients with BRCA1 and BRCA2-mutated ovarian cancer: same or different? Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015:114-21.

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

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

TRINTELLIX^{MC} – Trouble dépressif majeur

Avis transmis à la ministre en octobre 2019

Marque de commerce : Trintellix

Dénomination commune : Vortioxétine

Fabricant : Lundbeck

Forme : Comprimé

Teneurs : 5 mg, 10 mg et 20 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Trintellix^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du trouble dépressif majeur.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La vortioxétine est un antidépresseur qui agit en modulant la transmission de la sérotonine (5-HT) dans le système nerveux central, soit par l'inhibition de la recapture de la 5-HT ou par un effet agoniste ou antagoniste sur différents récepteurs sérotoninergiques. Elle s'administre par voie orale et est indiquée « pour le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) chez les adultes ». D'autres antidépresseurs et leurs versions génériques sont présentement inscrits sur les listes sans restriction, notamment bupropion (Wellbutrin^{MC}), citalopram (Celexa^{MC}), fluoxétine (Prozac^{MC}), fluvoxamine (Luvox^{MC}), mirtazapine (Remeron^{MC}), paroxétine (Paxil^{MC}), sertraline (Zoloft^{MC}) et venlafaxine (Effexor^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Trintellix^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Le TDM affecte les capacités psychologiques, physiques et sociales. Avec les traitements pharmacologiques actuels, environ la moitié des patients n'atteignent pas de réponse et environ les deux tiers n'obtiennent pas de rémission. Un besoin de santé est présent pour de nouvelles options thérapeutiques ayant de nouveaux mécanismes d'action, une bonne efficacité sur l'ensemble des symptômes, une réponse plus rapide et un profil d'innocuité favorable ayant un impact moindre sur la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les études analysées, les suivantes sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique :

- Études 11492A (Alvarez 2012), 11984A (Baldwin 2012), 13267A (Boulenger 2014), 303 (Jain 2013), 304 (Mahableshwarkar 2013), 305 (Henigberg 2012), 315 (Mahableshwarkar 2015a),

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

- 316 (Jacobsen 2015), 317 (Mahableshwarkar 2015b), CCT-002 (Nishimura 2018), qui sont des études à court terme contre placebo avec ou sans traitement de référence;
- Études 11984B (Baldwin 2012), 301 (Alam 2014) et 314 (Jacobsen 2015) portant sur l'innocuité à 52 semaines;
 - Étude de Florea 2015 qui porte sur la qualité de vie;
 - Étude comparative 13926A (Wang 2015);
 - Méta-analyses de Cipriani 2018, Furukawa 2016 et Koesters 2017.

Comparaisons avec un placebo

Études à court terme

Parmi les études retenues, 10 comparent la vortioxétine au placebo, et ce, avec ou sans traitement de comparaison actif (11492A, 11984A, 13267A, 303, 304, 305, 315, 316, 317, CCT-002). Les traitements de références actifs utilisés dans certaines de ces études sont la venlafaxine ou la duloxétine. Il s'agit d'études multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, qui ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la vortioxétine à celles du placebo, chez les adultes atteints d'un TDM. Pour être inclus dans la majorité des études, les sujets devaient être âgés de 18 à 75 ans, avoir un TDM depuis 3 mois ou plus selon le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) et avoir un résultat supérieur ou égal à 26 sur l'échelle *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS). Dans certaines études, les sujets devaient aussi avoir un résultat supérieur ou égal à 4 sur l'échelle *Clinical Global Impression-Severity* (CSI-S) ainsi qu'au moins un épisode antérieur de dépression majeure. Les sujets étaient exclus s'ils présentaient un risque suicidaire, avaient des antécédents ou des comorbidités psychiatriques ou neurologiques, avaient eu deux échecs ou plus à des traitements antidépresseurs adéquats au cours de l'épisode dépressif majeur (EDM) actuel, s'ils avaient pris notamment des antidépresseurs au cours des deux semaines précédant l'étude ou s'ils prenaient part à des thérapies comportementales ou à une psychothérapie.

La vortioxétine a été administrée à une dose quotidienne variant notamment de 2,5 à 20 mg, selon le devis des études. En ce qui concerne les traitements de comparaison actifs, la dose quotidienne était de 60 mg pour la duloxétine et de 225 mg pour la venlafaxine, après la titration des doses. Tous les traitements étaient administrés par voie orale et poursuivis durant huit semaines, à l'exception des études 303 et 11492A, dont la durée était plutôt de six semaines. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, aucune modification de dose n'était permise.

Le paramètre d'évaluation principal est le changement par rapport à la valeur de base sur l'échelle *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) ou MADRS à la semaine six ou huit, selon l'étude. Précisons que les études incluant un traitement de comparaison actif n'ont pas la puissance statistique nécessaire pour détecter une différence entre la vortioxétine et celui-ci. Les seules comparaisons prévues sont celles par rapport au placebo. Les principales méthodes statistiques utilisées sont *last observation carried forward* (LOCF) et *mixed model for repeated measures* (MMRM). En raison de la multiplicité des analyses et pour contrôler l'erreur de type I, une analyse hiérarchisée a été prévue pour les paramètres d'évaluation secondaires. La séquence des paramètres évalués est toutefois propre à chacune des études. Les principaux résultats, comparant les doses de vortioxétine de 5 mg ou plus au placebo, 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 présentant les changements sur les échelles HDRS ou MADRS

Études	Différence des moyennes (IC95 %); valeur p			
	Vortioxétine comparativement au placebo			
	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
Échelle HDRS^a				
Étude 304 ^b (Mahableshwarkar 2013)	-0,6 (-2,6 à 1,5) p = 0,5777	s. o.	s. o.	s. o.
Étude 305 ^b (Henigsberg 2012)	-4,1 (-6,2 à -2,1) p < 0,001	-4,9 (-7,0 à -2,9) p < 0,001	s. o.	s. o.
Étude 303 ^c (Jain 2013)	-0,74 (-2,5 à 1,0) p = 0,407	s. o.	s. o.	s. o.
Échelle MADRS^d				
Étude 11984A ^b (Baldwin 2012)	-1,7 (-3,9 à 0,5) p = 0,1321	-1,5 (-3,7 à 0,7) p = 0,1847	s. o.	s. o.
Étude 13267A ^b (Boulenger 2014)	s. o.	s. o.	-5,5 (-7,7 à -3,4) p < 0,0001	-7,1 (-9,2 à -5,0) p < 0,0001
Étude 315 ^b (Mahableshwarkar 2015a)	s. o.	s. o.	-1,5 (-3,9 à 0,9) p = 0,224	-2,8 (-5,1 à -0,4) p = 0,023
Étude 316 ^b (Jacobsen 2015)	s. o.	-2,2 (-4,5 à 0,1) p = 0,058	s. o.	-3,6 (-6,0 à -1,4) p = 0,002
Étude 317 ^b (Mahableshwarkar 2015b)	s. o.	-0,8 (-3,7 à 2,1) p = 0,597	-0,5 (-3,4 à 2,5) p = 0,745	s. o.
Étude CCT-02 ^b (Nishimura 2018)	-0,6 (-3,3 à 2,0) p = 0,9070	-1,7 (-4,3 à 0,9) p = 0,3006	s. o.	-1,8 (-4,4 à 0,8) p = 0,2399
Étude 11492A ^c (Alvarez 2012)	-5,9 (-8,6 à -3,2) p < 0,0001	-5,7 (-8,5 à -2,9) p < 0,0001	s. o.	s. o.

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

- a Questionnaire *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS), une échelle comprenant 17 à 24 items où chacun est évalué de 0 à 4, le score augmentant avec la gravité des symptômes.
- b Paramètre d'évaluation évalué à la semaine 8.
- c Paramètre d'évaluation évalué à la semaine 6.
- d Questionnaire *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), soit une échelle en 10 items où chacun est évalué de 0 à 6, le score augmentant avec la gravité des symptômes.

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

- Elles sont jugées de qualité méthodologique adéquate et d'un bon niveau de preuve. Elles incluent un nombre important de sujets. Il y a peu de pertes au suivi.
- L'absence de comparaison statistiquement prévue au protocole entre l'efficacité de la vortioxétine et celle d'un traitement de comparaison actif constitue une faiblesse importante puisque l'ampleur de l'effet est difficilement quantifiable. Une étude comparant directement la vortioxétine à un comparateur actif aurait été facilement réalisable en raison de la prévalence du TDM.
- Les caractéristiques de base des sujets sont bien détaillées. Environ deux tiers des patients sont des femmes, l'âge médian varie de 42 à 47 ans et la grande majorité de ceux-ci ont déjà eu un EDM dans le passé.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion, bien que stricts, sont jugés adéquats par les experts puisqu'ils s'apparentent aux critères d'autres études en dépression et qu'ils permettent de bien circonscrire une population atteinte d'un TDM sévère.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 les experts, la population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec, à l'exception de l'exclusion des patients ayant des comorbidités psychiatriques telles que l'anxiété ou les troubles de l'humeur.
- L'évaluation du paramètre d'évaluation principal repose sur l'utilisation de deux échelles reconnues et validées en dépression.
- La durée des études est suffisamment longue pour apprécier l'effet du médicament sur les symptômes de la dépression. Elle est toutefois courte pour apprécier certains paramètres secondaires, dont le maintien de la réponse, de la rémission ou l'innocuité.

Pour les études ayant l'échelle MADRS comme paramètre d'évaluation principal, les résultats obtenus avec les doses de 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg sont statistiquement significatifs par rapport au placebo dans au moins une étude. La différence est jugée cliniquement significative lorsqu'elle est supérieure à au moins deux points sur l'échelle MADRS. Pour les études ayant l'échelle HDRS comme paramètre d'évaluation principal, seule la comparaison des résultats obtenus entre la dose de 10 mg et le placebo, dans l'étude 305, est statistiquement significative. Dans cette même étude, bien que le paramètre principal avec la dose de 5 mg ait une valeur p inférieure au seuil de signification statistique de 0,05, le résultat n'est pas statistiquement significatif en raison de la séquence d'analyse hiérarchisée. L'effet du placebo est important; il semble similaire à celui retrouvé dans la majorité des études portant sur le TDM.

En ce qui a trait à l'innocuité, la vortioxétine cause davantage d'effets indésirables que le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, les céphalées, les étourdissements et les nasopharyngites. La nausée est la principale raison d'abandon pour cause d'effets indésirables. La vortioxétine n'a pas eu d'effet cliniquement important sur le poids corporel, d'après la variation moyenne observée par rapport au poids de départ.

Études portant sur l'innocuité à 52 semaines

Parmi les études retenues, trois évaluent l'innocuité à long terme de la vortioxétine (études 11984B, 301, 314). Il s'agit de phases de prolongation de certaines des études contre placebo présentées précédemment. Tous les sujets reçoivent la vortioxétine à devis ouvert, à une dose flexible variant de 2,5 à 20 mg selon l'étude initiale dans laquelle le sujet était inclus.

Leur paramètre d'évaluation principal est l'innocuité. Les résultats montrent que le taux d'abandon est important, variant de 37,2 à 50 % selon les études. Celui lié aux effets indésirables varie de 5,8 à 10,7 %. Les principaux effets indésirables observés à la semaine 52 sont similaires à ceux observés aux semaines 6 et 8, ce qui est rassurant. Une augmentation moyenne de poids variant de 0,41 à 1,1 kg a été rapportée par moins de 15 % des sujets. La présence de troubles sexuels est faible; toutefois, son incidence est peu informative puisque cet effet indésirable n'était pas évalué de façon systématique; son ampleur a pu être sous-estimée, étant donné que cet effet n'est souvent pas rapporté spontanément par les patients. L'appréciation des résultats d'innocuité à 52 semaines est toutefois limitée par le taux d'attrition, l'absence de données comparatives ainsi que par le devis ouvert qui peut influencer l'évaluation des paramètres subjectifs, dont 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).

Qualité de vie

La méta-analyse de Florea rapporte les résultats sur la qualité de vie de certaines études contre placebo présentées précédemment (études 303, 305, 11492A, 11984A et 13267A). Les données de qualité de vie sont issues des questionnaires *36-item Short-Form* (SF-36), *EuroQol 5-Dimension Questionnaire* (5Q-ED) et *Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire* (Q-LES-Q). L'information sur les taux de complétion des questionnaires n'est pas disponible. En regroupant les quatre études utilisant le SF-36, on constate notamment que le score relatif à la composante mentale du questionnaire s'améliore chez les patients recevant la vortioxétine aux doses de 5 et 10 mg, comparativement au placebo. Il n'y a pas de différence pour la composante physique du SF-36; une différence n'était toutefois pas attendue. Pour l'étude utilisant le Q-LES-Q, les changements par rapport à la valeur de base sont significatifs pour les doses de 15 et de 20 mg de vortioxétine, comparativement au placebo. Pour l'étude utilisant l'ED-5Q, le changement par rapport à la valeur de base est significatif pour la dose de vortioxétine de 10 mg, comparativement au placebo, mais aucune différence n'est observée pour la dose de 5 mg. Somme toute, la vortioxétine semble contribuer à l'amélioration de la qualité de vie comparativement au placebo.

Fonctions cognitives

Il est à noter que le fabricant a soumis plusieurs études portant sur l'effet de la vortioxétine sur les fonctions cognitives des sujets atteints d'un TDM. Ces études comparent la vortioxétine au placebo (Baune 2018, Chokka 2019a, Chokka 2019b, Christensen 2018, McIntyre 2014, McIntyre 2017, Mahableshwarkar 2015c, Nierenberg 2019), à l'exception d'une dont le comparateur est l'escitalopram (Vieta 2018). L'absence de comparateur actif dans la majorité des études ne permet pas de faire la distinction entre les effets associés à la vortioxétine et ceux associés à une diminution des symptômes dépressifs qui seraient présents, peu importe l'antidépresseur utilisé. La vortioxétine ne s'est pas distinguée comparativement à l'escitalopram sur les échelles évaluant la fonction cognitive, une différence statistiquement significative n'ayant pas été rencontrée. Il est à noter que les échelles utilisées sont nombreuses, qu'elles varient d'une étude à l'autre et qu'il n'existe pas d'échelle standard pour l'évaluation des fonctions cognitives chez les sujets atteints d'un TDM. Dans ce contexte, l'INESSS n'a pas retenu les études portant sur les fonctions cognitives.

Comparaisons avec d'autres antidépresseurs

Étude comparative à la venlafaxine à action prolongée (XR)

L'étude 13926A est un essai de non-infériorité, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la vortioxétine à celles de la venlafaxine XR chez des adultes asiatiques atteints d'un TDM. Les sujets inclus devaient notamment être âgés de 18 à 65 ans, avoir un TDM depuis au moins 3 mois selon le DSM, avoir un résultat supérieur ou égal à 26 sur l'échelle MADRS et un résultat supérieur ou égal à 4 sur l'échelle CGI-S. Les critères d'exclusion sont similaires à ceux des études contre placebo. Une dose quotidienne de vortioxétine 10 mg ou de venlafaxine 150 mg a été administrée. Le paramètre d'évaluation principal est le changement par rapport à la valeur de base sur l'échelle MADRS à la semaine 8. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée sur ce paramètre si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est inférieure à 2,5 points. La méthode LOCF a été utilisée pour l'analyse principale, tandis que le MMRM a été utilisé en analyse de sensibilité. L'analyse principale a été réalisée en intention de traiter. Les principaux résultats sont les suivants :

- Changement par rapport à la valeur de base sur l'échelle MADRS :

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

- Vortioxétine : $-19,4 \pm 0,7$ points
- Venlafaxine XR : $-18,2 \pm 0,7$ points
- La différence entre les deux groupes est de $-1,2 \pm 0,9$ (IC95 % $-3,03$ à $0,63$) point.

Les experts jugent que la venlafaxine est un comparateur adéquat. Cependant, la population de cette étude est difficilement comparable à celle visant à être traitée au Québec en raison de l'usage de critères d'inclusion et d'exclusion restrictifs ainsi que par le recrutement d'une population exclusivement asiatique. L'INESSS retient tout de même cette étude puisqu'il s'agit de la seule qui compare la vortioxétine à un antidépresseur commercialisé au Canada et inscrit sur les listes.

Les résultats démontrent que la vortioxétine est non inférieure à la venlafaxine pour le paramètre d'évaluation principal. Les experts jugent la borne de non-infériorité adéquate puisqu'une différence d'au moins 2 points sur cette échelle est jugée cliniquement significative. Les analyses de sensibilité réalisées avec la méthode MMRM ou l'analyse *per protocole* concordent avec le résultat de l'analyse principale.

Les principaux effets indésirables de la vortioxétine sont les nausées, les céphalées et les étourdissements. Il y a plus de diminution d'appétit et d'insomnie dans le groupe venlafaxine comparativement au groupe vortioxétine. Les abandons de traitement pour effets indésirables sont plus fréquents dans le groupe venlafaxine (32 contre 14 sujets; $p = 0,0149$). Les questionnaires *Sheehan Disability Scale* (SDS) et Q-LES-Q ont été utilisés pour évaluer la qualité de vie. Ces questionnaires validés ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes à l'étude.

Méta-analyse

La méta-analyse publiée par la Collaboration Cochrane (Koesters) permet de comparer l'efficacité et l'innocuité de la vortioxétine à celles du placebo ou des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (ISRN) chez les adultes atteints d'un TDM. Elle inclut 15 études multicentriques à répartition aléatoire à double insu incluant des sujets atteints d'un TDM unipolaire non résistant au traitement et ayant reçu de la vortioxétine à une dose supérieure ou égale à 5 mg par jour. Les paramètres d'évaluation principaux sont le taux de réponse et le taux d'abandon de toute cause. Les paramètres d'évaluation secondaires sont le taux de rémission, l'efficacité selon une échelle validée, le taux d'abandon dû aux effets indésirables ou à l'inefficacité. La méthodologie de la méta-analyse est jugée adéquate et la stratégie de recherche et le plan statistique sont détaillés. Les experts déplorent toutefois l'absence de données comparative par rapport aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Le risque de biais et l'hétérogénéité entre les études ont été évalués. Ceux-ci sont considérés comme étant élevés, particulièrement pour les études incluant un ISRN, qui ont été considérées de très faible qualité.

Pour la comparaison avec le placebo, la vortioxétine a un meilleur taux de réponse et de rémission que celui-ci. La vortioxétine est aussi plus efficace que le placebo pour réduire les symptômes de dépression selon le MADRS. Elle est cependant associée à plus d'effets indésirables. Il n'y a pas de différences entre les groupes pour le taux d'abandon de toute cause. Toutefois, il y a eu davantage d'abandons en raison des effets indésirables avec la vortioxétine alors qu'il y a plus d'abandons en raison de l'inefficacité avec le placebo. En ce qui concerne la comparaison de la vortioxétine avec les ISRN, il n'est pas possible de tirer des conclusions en raison des limites énoncées.

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

Méta-analyse en réseau

Cette méta-analyse (Cipriani, Furukawa) inclut 522 études à répartition aléatoire contrôlées à double insu permettant la comparaison entre 21 antidépresseurs utilisés en monothérapie pour le traitement du TDM unipolaire non réfractaire aux traitements. Au total, ces études regroupent plus de 115 000 patients. Les doses thérapeutiques incluses pour chacun des comparateurs ont été définies *a priori*. Les paramètres d'évaluation principaux sont le taux de réponse et le taux d'abandon de toute cause. Les paramètres d'évaluation secondaires sont l'efficacité selon une échelle validée, le taux de rémission et le taux d'abandon pour effets indésirables. Tous les paramètres d'évaluation sont mesurés le plus près possible de la semaine 8. Les données entre la semaine 4 et 12 ont été considérées.

L'évaluation de cette méta-analyse a fait ressortir les éléments suivants :

- La stratégie de recherche et le plan statistique sont détaillés. Cette méta-analyse en réseau est jugée de bonne qualité méthodologique, considérant le nombre d'études incluses et la qualité de celles-ci.
- Le risque de biais et l'hétérogénéité entre les études ont été évalués par les auteurs. Dans les études incluses, 9 % ont un risque de biais élevé, 73 % un risque modéré et 18 % un risque faible.
- Les caractéristiques des études incluses sont détaillées; 58 % ont un placebo comme comparateur, 83 % sont multicentriques, 77 % recrutent seulement des patients en clinique externe et 78 % sont financées par l'industrie.
- Les caractéristiques des patients sont détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 44 ans, 62,3 % sont des femmes, et la durée médiane de traitement est de 8 semaines.

Les résultats de cette méta-analyse montrent que comparativement aux traitements commercialisés au Canada, l'efficacité de la vortioxétine est similaire à celle des autres antidépresseurs. Le taux de réponse et le taux de rémission de la vortioxétine sont comparables à ceux des autres antidépresseurs inscrits sur les listes des médicaments. Les taux d'abandons de toute cause ou d'abandons pour effets indésirables sont notamment moindres avec la vortioxétine comparativement à la venlafaxine ou la fluvoxamine, alors qu'ils sont similaires à d'autres antidépresseurs inscrits sur les listes. À la lumière de ces observations, l'INESSS adhère à la conclusion que la vortioxétine est aussi efficace que les autres antidépresseurs inscrits sur les listes des médicaments. De plus, l'innocuité de la vortioxétine est considérée comme globalement similaire à celle de ces mêmes comparateurs.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu sept lettres de cliniciens. Les éléments mentionnés proviennent de ces lettres et des cliniciens consultés par l'INESSS.

Selon les lignes directrices du *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT), la vortioxétine est un traitement antidépresseur de première ligne (Kennedy 2016). Dans leur pratique, les cliniciens constatent que la vortioxétine est aussi efficace que les autres antidépresseurs inscrits sur les listes pour le contrôle des symptômes dépressifs. Certains mentionnent même recourir moins fréquemment aux traitements adjuvants et font valoir les avantages d'une monothérapie.

Pour la majorité des cliniciens, l'avantage de la vortioxétine réside dans sa tolérance. En effet, ils rapportent une incidence plus faible de prise de poids, de troubles sexuels et d'insomnie, comparativement à d'autres antidépresseurs tels que les ISRS. Ces effets indésirables ont d'ailleurs 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).

impact non négligeable sur l'observance au traitement. Les cliniciens insistent sur le fait qu'un taux d'abandon moindre permet d'obtenir des rémissions plus durables, ce qui réduit les coûts associés aux rechutes. Ils accordent aussi de l'importance à l'amélioration des fonctions cognitives qui, selon eux, permettent aux patients de reprendre le travail ou les études plus rapidement, ce qui contribue à réduire le stress et les préoccupations financières. Cependant, certains cliniciens expliquent les effets cognitifs de la vortioxétine par son mécanisme d'action en arguant que l'absence d'effets anticholinergiques et antihistaminiques contribue à la réduction de la somnolence et de la sédation. Les cliniciens mentionnent aussi l'impact important d'un TDM sur les proches des patients. Ils rappellent aussi l'importance d'un soutien psychosocial adéquat en plus d'une thérapie médicamenteuse.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation de la vortioxétine, l'INESSS a reçu une lettre d'une patiente.

Cette femme rapporte avoir eu accès à la vortioxétine dans le cadre d'un programme compassionnel. Ce médicament lui a permis de retrouver un équilibre familial et de reprendre ces activités quotidiennes tout en contrôlant les symptômes dépressifs et les idées suicidaires. Elle ne rapporte aucun effet indésirable.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de la vortioxétine est démontrée pour le traitement du TDM.

Motifs de la position unanime

- Après 6 à 8 semaines de traitement, la vortioxétine est plus efficace que le placebo pour réduire les symptômes de dépression.
- Malgré la prévalence de la maladie, peu d'études comparant directement la vortioxétine à d'autres antidépresseurs sont disponibles. Dans une population asiatique, la vortioxétine à la dose de 10 mg par jour est non inférieure à la venlafaxine à la dose quotidienne de 150 mg pour diminuer les symptômes de la maladie selon le MADRS après huit semaines de traitement.
- Les principaux effets indésirables à court terme de la vortioxétine sont des nausées, des céphalées et des étourdissements. Il n'y a pas de nouveaux signaux d'innocuité lorsque celle-ci est évaluée après 52 semaines de traitement. L'absence de données comparative en limite toutefois l'appréciation.
- Selon une méta-analyse en réseau, la vortioxétine est jugée d'efficacité et d'innocuité similaires aux autres antidépresseurs inscrits sur les listes des médicaments.
- La vortioxétine semble contribuer à l'amélioration de la qualité de vie par rapport au placebo.
- La vortioxétine représente un choix supplémentaire de traitement qui possède un mécanisme d'action différent de celui des autres agents inscrits sur les listes.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 5 mg, 10 mg et 20 mg de vortioxétine est de 2,81 \$, 2,95 \$ et 3,20 \$, respectivement. En considérant une posologie de 10 ou de 20 mg une fois par jour, son coût 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 par période de 30 jours est de 88,45 \$ et 96,03 \$, respectivement. Il est supérieur à celui de ses principaux comparateurs, c'est-à-dire le bupropion, le citalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la mirtazapine, la paroxétine, la sertraline et la venlafaxine (2,90 \$ à 34,05 \$). À noter que lorsqu'une posologie de 15 mg est plutôt considérée, le coût par période de 30 jours de vortioxétine est de 172,90 \$. Celui-ci est basé sur la combinaison de deux teneurs, soit celles de 5 mg et de 10 mg.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de la vortioxétine comparativement aux autres antidépresseurs utilisés pour le traitement du TDM, à partir notamment des résultats d'une méta-analyse en réseau non publiée. Toutefois, l'INESSS considère que cette méta-analyse en réseau, basée sur la méthodologie de celle réalisée par Cipriani, apporte peu d'information additionnelle. Cette méta-analyse, de bonne qualité méthodologique, est plutôt retenue pour l'analyse. En tenant compte de ses résultats, qui concluent à une efficacité similaire entre tous les antidépresseurs, une analyse de minimisation des coûts est privilégiée à l'analyse coût-utilité soumise par le fabricant. Pour ce qui est de l'innocuité, des différences favorables au produit à l'étude sont observées par rapport à certains antidépresseurs : d'une part, dans la méta-analyse en réseau, notamment quant au taux d'abandon pour effets indésirables et, d'autre part, cliniquement, en ce qui concerne certains effets indésirables comme les troubles sexuels et le gain de poids. Cependant, l'INESSS considère que ces différences ne constituent pas des avantages inhérents au produit, mais plutôt des particularités favorisant leur utilisation chez certains patients, selon leurs caractéristiques individuelles. Par conséquent, une analyse de minimisation des coûts entre la vortioxétine et les autres antidépresseurs inscrits sur la *Liste des médicaments* a été réalisée.

Actuellement, certains patients bénéficient d'un traitement à la vortioxétine dans le cadre de la mesure du patient d'exception. Ainsi, le coût moyen pondéré, toutes doses confondues, a été calculé en situation de vie réelle pour tous les antidépresseurs à partir des statistiques de facturation de la RAMQ, dans la période du 1^{er} juillet 2018 au 30 juin 2019. Cette méthode permet entre autres de prendre en compte l'observance thérapeutique pour chacun des produits.

Deux limites à cette analyse nécessitent d'être soulevées :

- À l'exception de la vortioxétine, les combinaisons de différentes teneurs d'un produit au sein d'une même ordonnance ne sont pas considérées. En effet, chacun des médicaments comparés comporte plusieurs teneurs, et une phase de titration, habituellement de courte durée, permettant l'atteinte d'une dose efficace est généralement nécessaire. À des fins de simplification, un coût moyen pondéré pour chacun des produits a été calculé à partir de l'utilisation respective de chacune de leurs teneurs. Considérant l'écart important entre le coût des différentes doses de vortioxétine et celui des autres antidépresseurs, il est présumé que cette limite n'aurait qu'un impact négligeable sur les résultats de l'analyse.
- Les parts de marché calculées pour chacun des antidépresseurs prennent en compte l'ensemble des utilisations possibles de ces médicaments, et non seulement le traitement du TDM. En effet, tous ces produits figurant dans la section régulière de la *Liste des médicaments*, il est difficile de séparer leur utilisation selon l'indication de prescription.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 la vortioxétine aux autres médicaments utilisés pour le traitement du trouble de dépression majeure chez l'adulte (INESSS)

Médicament	Coût quotidien moyen ^a	Parts de marché ^b
Vortioxétine ^{c,d}	2,22 \$	s. o.
Coût moyen pondéré ^c	0,14 \$	
Bupropion	0,25 \$	7 %
Citalopram	0,09 \$	31 %
Fluoxétine	0,31 \$	3 %
Fluvoxamine	0,23 \$	1 %
Mirtazapine	0,08 \$	9 %
Paroxétine	0,23 \$	8 %
Sertraline	0,20 \$	12 %
Venlafaxine	0,12 \$	29 %

s. o. : Sans objet.

a Seuls les coûts d'acquisition des médicaments sont considérés. Un coût moyen similaire est présumé pour chacun des médicaments en ce qui concerne les services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste; c'est pourquoi il n'a pas été considéré.

b Parts de marché obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} juillet 2018 au 30 juin 2019, selon le nombre d'ordonnances standardisées pour 30 jours.

c Le coût quotidien et le nombre d'ordonnances standardisées sur 30 jours ont été calculés à partir du délai moyen entre deux renouvellements d'ordonnances.

d Le coût quotidien est obtenu à partir des statistiques de facturation de la RAMQ de la mesure du patient d'exception sur la période du 1^{er} juillet 2018 au 30 juin 2019. Il repose sur environ 5 300 ordonnances.

Ainsi, le coût moyen de la vortioxétine est plus élevé que le coût moyen pondéré des autres antidépresseurs inscrits sur les listes des médicaments. L'observance thérapeutique étant sensiblement la même entre les différents produits, l'écart observé concernant le coût de ces produits s'explique principalement par la différence de leur prix de vente garanti.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de la vortioxétine pour le traitement des adultes atteints d'un TDM. Elle repose notamment sur des données de facturation ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Durée de la standardisation des ordonnances	Sur 28 jours	Sur 30 jours
Méthode de standardisation des ordonnances	Durée de traitement par ordonnance	Durée entre deux ordonnances
Nombre d'ordonnances standardisées (en millions d'ordonnances, 3 ans)	■ M, ■ M et ■ M	8,96 M, 9,33 M et 9,70 M
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché des comparateurs ^a		
Bupropion	■ %	7,6 %
Citalopram	■ %	29,7 %
Duloxétine	■ %	s. o.
Fluoxétine	■ %	2,8 %
Mirtazapine	■ %	9,0 %
Paroxétine	■ %	7,6 %
Quétiapine XR	■ %	s. o.
Sertraline	■ %	12,8 %
Venlafaxine	■ %	29,9 %
Autres	■ %	0,6 %
Parts de marché de la vortioxétine (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	2,9 %, 3,4 % et 3,9 %
Provenance des parts de marché ^a		
Bupropion	■ %	Proportionnellement au marché détenu par chacun des produits
Citalopram	■ %	
Fluoxétine	■ %	
Mirtazapine	■ %	
Paroxétine	■ %	
Sertraline	■ %	
Venlafaxine	■ %	
Autres	■ %	
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût d'une ordonnance standardisée de vortioxétine	■ \$	66,75 \$
Coût moyen d'une ordonnance standardisée des autres antidépresseurs	■ \$ ^b	4,25 \$

s. o. : Sans objet.

a Afin de simplifier le tableau, seules les parts de marché de la première année sont présentées pour le fabricant. Toutefois, il convient de noter qu'elles demeurent sensiblement les mêmes d'une année à l'autre pour chacun des produits.

b À des fins de comparaison, ce coût a été calculé par l'INESSS à partir des données et hypothèses retenues par le fabricant.

Selon le fabricant, pour le remboursement de ■ ordonnances, des coûts de ■ \$ sont estimés sur le budget de la RAMQ.

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

- Méthode de standardisation : La durée de traitement par ordonnance est la méthode habituellement employée pour standardiser les ordonnances. Cependant, cette méthode théorique peut parfois différer de la durée réelle d'une ordonnance, ce qui est le cas ici, 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).

différentes validations menées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ. Ainsi, afin de refléter du mieux possible l'observance aux antidépresseurs, l'INESSS a utilisé la durée moyenne entre deux ordonnances comme méthode de standardisation pour les différents produits. Cette méthode permet d'estimer la durée moyenne d'une ordonnance en condition de vie réelle, ce qui se traduit ici par une augmentation significative du nombre d'ordonnances. Cette modification accroît les coûts estimés.

- Parts de marché de la vortioxétine : Elles ont été augmentées, comparativement à celles retenues par le fabricant. Cette augmentation s'appuie sur le fait que la vortioxétine est déjà remboursée par les assureurs privés depuis plusieurs années. Les parts, dans chacune des trois années de l'analyse, ont ainsi été extrapolées à partir du marché détenu par la vortioxétine au privé (données d'IQVIA pour le Québec). Cette modification se traduit par une augmentation des coûts estimés.
- Coût de la vortioxétine et des antidépresseurs : Ils ont été calculés par l'INESSS à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} juillet 2018 au 30 juin 2019. Les coûts ont été ajustés afin de tenir compte de la durée moyenne d'une ordonnance en condition de vie réelle. Le coût de la vortioxétine inclut également l'utilisation de la dose de 15 mg, constituée de la combinaison des teneurs de 5 mg et de 10 mg. Cette combinaison compte pour environ 9 % des ordonnances. Dans l'ensemble, ces modifications ont pour effet de diminuer les coûts estimés.

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

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	17 583 365 \$	21 184 235 \$	25 001 667 \$	63 769 267 \$
Nombre d'ordonnances	263 427	317 374	374 565	955 366
IMPACT NET^b				
RAMQ	17 532 675 \$	21 120 090 \$	24 922 299 \$	63 575 064 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			55 347 471 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			83 580 162 \$

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

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

c Les estimations tiennent compte de parts de marché plus faibles de la vortioxétine (2,6 %, 3,0 % et 3,4 % aux années 1, 2 et 3, respectivement).

d Les estimations tiennent compte de parts de marché plus élevées de la vortioxétine (3,9 %, 4,5 % et 5,1 % aux années 1, 2 et 3, respectivement).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 63,6 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de la vortioxétine. Ces estimations se basent sur l'hypothèse du remboursement de 955 366 ordonnances au cours de cette période.

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

L'inscription de la vortioxétine, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 21,2 M\$. Pour mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées et compte tenu des bénéfices cliniques jugés similaires entre la vortioxétine et les autres options actuellement disponibles, ce coût d'opportunité

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

peut représenter des sommes qui pourraient être investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer pour permettre l'inscription du médicament.

Coût d'opportunité lié à l'inscription de la vortioxétine – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 21 191 688 \$

Comparaison des coûts en soins de santé		
Coûts en médicaments		
Coût d'une ordonnance standardisée de vortioxétine	66,75 \$ par ordonnance	318 455 ordonnances
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre de séances de psychothérapie individuelle	49,25 \$/séance ^a	430 288 séances
Équivalent en heures passées avec un psychologue du réseau de la santé	37 \$/heure	572 748 heures
Équivalent en heures passées avec un psychoéducateur ou un travailleur social du réseau de la santé	35 \$/heure	605 477 heures
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 \$/heure	294 329 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 \$/place	308 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	283 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 \$/jour	88 668 jours

a Coût d'une première période de 30 minutes délivrée par un médecin de famille en établissement de santé, en centres locaux de services communautaires (CLSC) ou en unité de médecine de famille (UMF).

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire Trintellix^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du TDM.

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

Motifs de la position unanime

- La vortioxétine est plus efficace que le placebo pour réduire les symptômes de dépression. après six à huit semaines de traitement. Il existe toutefois peu de données comparant la vortioxétine à d'autres antidépresseurs.
- Les principaux effets indésirables à court terme sont des nausées, des céphalées et des étourdissements. On n'observe pas de nouveaux signaux d'innocuité lorsque celle-ci est évaluée après 52 semaines de traitement. L'absence de données comparative en limite toutefois l'appréciation.
- La vortioxétine est jugée d'efficacité et d'innocuité similaires à celles des autres antidépresseurs inscrits sur les listes des médicaments.
- La vortioxétine représente une alternative aux traitements actuellement disponibles.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 coût de la vortioxétine est de beaucoup supérieur à celui des autres antidépresseurs inscrits. Pour des bénéfices de santé jugés similaires, la vortioxétine est considérée comme étant une option non efficiente.
- Des coûts d'environ 63,6 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de la vortioxétine. Ces sommes pourraient être utilisées à meilleur escient, notamment pour augmenter l'accès à des séances de psychothérapie chez les personnes atteintes d'un TDM.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de Trintellix^{MC} pour le traitement du TDM ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Advenant une entente d'inscription pour la vortioxétine, une inscription à la section régulière de la liste est recommandée.
- Chaque réduction de 1 % du prix de vente garanti de la vortioxétine diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 679 143 \$.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles concernant les traitements comparateurs. Un rabais ou une ristourne sur un ou plusieurs de ces médicaments augmenterait l'impact budgétaire net lié à l'inscription de la vortioxétine.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, et coll.** Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29(1):36-44.
- **Alvarez E, Perez V, Dragheim M, et coll.** A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15(5):589-600.
- **Baldwin DS, Hansen T et Florea I.** Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2012;28(10):1717-24.
- **Baldwin DS, Loft H, Dragheim M.** A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22(7):482-91.
- **Baune BT, Sluth LB et Olsen CK.** The effects of vortioxetine on cognitive performance in working patients with major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study. *J Affect Disord* 2018;229:421-28.
- **Boulenger JP, Loft H et Olsen CK.** Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29(3):138-49.
- **Chokka P, Bougie J, Proulx J, et coll.** Long-term functioning outcomes are predicted by cognitive symptoms in working patients with major depressive disorder treated with vortioxetine: results from the AtWoRC study. *CNS Spectr* 2019b:1-12.
- **Chokka P, Bougie J, Rampakakis E, et coll.** Assessment in work productivity and the relationship with cognitive symptoms (AtWoRC): primary analysis from a Canadian open-label study of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD). *CNS Spectr* 2019a;24(3):338-47.
- **Christensen MC, Loft H et McIntyre RS.** Vortioxetine improves symptomatic and functional outcomes in major depressive disorder: A novel dual outcome measure in depressive disorders. *J Affect Disord* 2018;227:787-94.

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

- **Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et coll.** Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391(10128):1357-66.
- **Florea I, Danchenko N, Brignone M, et coll.** The effect of vortioxetine on health-related quality of life in patients with major depressive disorder. *Clin Ther* 2015;37(10):2309-23.e6.
- **Furukawa TA, Salanti G, Leucht S, et coll.** Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6(7):e010919.
- **Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, et coll.** A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2012;73(7):953-9.
- **Jacobsen PL, Harper L, Chrones L, et coll.** Safety and tolerability of vortioxetine (15 and 20 mg) in patients with major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30(5):255-64.
- **Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, et coll.** A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2015;76(5):575-82.
- **Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, et coll.** A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16(2):313-21.
- **Katona C, Hansen T et Olsen CK.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27(4):215-23.
- **Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et coll.** Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3 pharmacological treatments. *Can J Psychiatry* 2016. 61(9):540-60.
- **Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, et coll.** Vortioxetine for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017.7:CD011520
- **Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL et Chen Y.** A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2013;29(3):217-26.
- **Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, et coll.** A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology* 2015a;232(12):2061-70.
- **Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, et coll.** A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2015b;76(5):583-91.
- **Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, et coll.** A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2015c;40(8):2025-37.
- **McIntyre RS, Florea I, Tonnoir B, et coll.** Efficacy of vortioxetine on cognitive functioning in working patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2017;78(1):115-21.
- **McIntyre RS, Lophaven S et Olsen CK.** A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17(10):1557-67.
- **Nierenberg AA, Loft H et Olsen CK.** Treatment effects on residual cognitive symptoms among partially or fully remitted patients with major depressive disorder: A randomized, double-blinded, exploratory study with vortioxetine. *J Affect Disord* 2019;250:35-42. (étude ReMIND; NCT02279953; étude 15905A)
- **Nishimura A, Aritomi Y, Sasai K, et coll.** Randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy, safety, and tolerability of 5, 10, and 20 mg/day vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018;72(2):64-72.

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

- **Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et coll.** Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163(11):1905-17
- **Vieta E, Sluth LB et Olsen CK.** The effects of vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with inadequate response to current antidepressants in major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study versus escitalopram. *J Affect Disord* 2018;227:803-9.
- **Wang G, Gislum M, Filippov G, et coll.** Comparison of vortioxetine versus venlafaxine XR in adults in Asia with major depressive disorder: a randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2015.31(4):785-94.

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

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

TRUXIMA^{MC} – Lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique et polyarthrite rhumatoïde

Avis transmis à la ministre en octobre 2019

Marque de commerce : Truxima

Dénomination commune : Rituximab

Fabricant : Teva Innov

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 10 mg/ml (10 ml et 50 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

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

Condition

- Médicament d'exception

Indications reconnues

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

Lors de la demande initiale :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active et l'un des 5 éléments suivants :
 - un facteur rhumatoïde positif;
 - des érosions au plan radiologique;
 - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation;
- et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement d'une durée suffisante avec un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α) inscrit sur les listes de médicaments comme traitement biologique de première intention de la polyarthrite rhumatoïde, ou encore avec un agent biologique possédant un mécanisme d'action différent, inscrit aux mêmes fins, et ce, en cas d'intolérance ou de contre-indication sérieuses aux anti-TNF α .

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

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

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

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

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

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

Un maximum de 8 cycles est autorisé.

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

- ◆ en monothérapie pour le traitement d'entretien des personnes atteintes d'un lymphome indolent ayant répondu au traitement avec le rituximab administré en monothérapie ou en association avec les protocoles de chimiothérapie CHOP ou CVP.
- ◆ en association avec la fludarabine et la cyclophosphamide, pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet.

Les autorisations pour le rituximab sont données pour un maximum de 6 cycles de traitement. Le rituximab s'administre le premier jour de chaque cycle à la dose de 375 mg/m² pour le premier cycle et de 500 mg/m² pour les cycles suivants.

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

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

Les autorisations pour le rituximab sont données pour un maximum de 6 cycles de traitement. Le rituximab s'administre le premier jour de chaque cycle à la dose de 375 mg/m² pour le premier cycle et de 500 mg/m² pour les cycles suivants.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Truxima^{MC} est un médicament biosimilaire du rituximab, dont le produit de référence est Rituxan^{MC}. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre l'antigène CD20 fixé à la surface des lymphocytes B. Cet antigène est notamment surexprimé à la surface des lymphocytes B des patients souffrant de LNH à cellules B. De plus, les lymphocytes de type B joueraient un rôle déterminant dans la pathogenèse de la PAR. Rituxan^{MC} est disponible sous deux formes, de teneurs différentes et non substituables, dont l'une est conçue pour une administration par perfusion intraveineuse (I.V.) et l'autre par injection sous-cutanée (Rituxan^{MC} SC). Sous sa forme I.V., Rituxan^{MC} est inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de la PAR, et sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du LNH et de la LLC, selon certaines conditions. Quant à Rituxan^{MC} SC, il est inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* et son usage est limité au traitement du lymphome folliculaire, une forme de LNH. Truxima^{MC}, qui s'administre uniquement par la voie I.V., est approuvé par Santé Canada pour les mêmes indications que Rituxan^{MC} I.V. Il s'agit de la première évaluation de Truxima^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En accord avec le processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 4 avril 2019. Il vient confirmer que Truxima^{MC} et Rituxan^{MC} I.V. 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 Truxima^{MC} est donc reconnue.

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

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

Pour le traitement du lymphome folliculaire, Rituxan^{MC} SC est également remboursé. Son coût de traitement, à raison d'une dose fixe de 1 400 mg par cycle de 21 jours, est de 2 889 \$. Il est supérieur à celui de Truxima^{MC}, qui est plutôt de ■■■ \$, lorsqu'utilisé à la même fréquence et selon la posologie usuelle recommandée de 375 mg/m² par cycle. Ce dernier coût de traitement correspond à une

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

diminution de ■ % par rapport à la forme sous-cutanée de Rituxan^{MC}. Il est calculé pour une personne d'une surface corporelle moyenne de 1,73 m².

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Truxima^{MC} à Rituxan^{MC} I.V. et à Rituxan^{MC} SC dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Pour toutes les indications reconnues à Rituxan^{MC}, il estime que le coût de traitement par Truxima^{MC} est ■ à celui de Rituxan^{MC} I.V. et de Rituxan^{MC} SC :

- de ■ à ■ \$ par cycle de traitement, lorsqu'utilisé pour le traitement du LNH et de la LLC;
- de ■ \$ pour un traitement composé de deux perfusions de 1 000 mg, lorsqu'utilisé pour le traitement de la PAR.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que les différentes formulations de rituximab I.V. puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Par ailleurs, bien que l'efficacité et l'innocuité de Truxima^{MC} n'aient jamais été directement comparées à celles de Rituxan^{MC} SC, il est présumé qu'elles pourraient être somme toute semblables. Cela s'appuie sur le fait que Rituxan^{MC} SC a été jugée comparable à Rituxan^{MC} I.V. ([INESSS 2018](#)) et ainsi, indirectement, les conclusions peuvent s'étendre à Truxima^{MC}. Pour le traitement du LNH, de la LLC et de la PAR, le coût d'un traitement par Truxima^{MC} est inférieur d'environ ■ % à celui de Rituxan^{MC} I.V. Un résultat comparable est observé dans la comparaison avec le Rituxan^{MC} SC pour le traitement du lymphome folliculaire. Pour cette dernière comparaison, il est à noter que dans l'hypothèse d'une surface corporelle moyenne plus élevée que 1,73 m², cette différence de coût en pourcentage serait réduite.

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 rituximab doit être administré par perfusion intraveineuse et nécessite une surveillance étroite en raison du potentiel d'effets indésirables graves lors de son administration. Les patients atteints d'un LNH ou d'une LLC reçoivent le rituximab en établissements de santé en raison de la circulaire ministérielle 2000-028. Quant aux patients atteints de PAR, qui sont surtout traités en contexte ambulatoire, ils ont accès à un réseau des cliniques de perfusion privées financées par le fabricant de Rituxan^{MC}. Ce modèle de soins devrait également être offert par le fabricant de Truxima^{MC} aux patients atteints de PAR. Or, lors de l'évaluation, bien que le fabricant ait déclaré que des options concernant un programme de soutien aux patients étaient étudiées, il n'était pas en mesure de fournir plus d'information à ce sujet. Dans l'éventualité où les services offerts par le fabricant de Truxima^{MC} ne permettent pas de couvrir l'ensemble des régions du Québec, il est probable que le réseau public ait à faire face à une demande accrue de perfusions dans un court laps de temps. De nouvelles modalités de soins devraient alors être mises en place dans ces régions. De plus, le maintien d'un réseau de cliniques de perfusion privées étant étroitement lié à la vente du médicament ayant motivé sa mise en place, le nombre de cliniques financées par le fabricant de Rituxan^{MC} pourrait diminuer advenant que ce dernier perde d'importantes parts de marché. Pour le réseau public, une augmentation du nombre de demandes de perfusion est aussi à prévoir dans cette situation.

L'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Truxima^{MC} remplace le produit de référence (*switch*). Une publication a été répertoriée, soit celle de Park (2017). Il s'agit d'une étude de prolongation ouverte portant sur 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).

population de patients atteints de PAR ayant reçu au préalable jusqu'à deux cycles de traitement par Rituxan^{MC} I.V. ou Truxima^{MC} dans le cadre d'un essai de phase I, à distribution aléatoire et à double insu d'une durée de 24 semaines (Yoo 2017). Durant l'essai ouvert, tous les patients pouvaient recevoir jusqu'à deux cycles supplémentaires de traitement par Truxima^{MC}. La réponse au traitement a été mesurée à plusieurs moments en cours de suivi. Les résultats obtenus chez les patients pour qui Truxima^{MC} a remplacé Rituxan^{MC} I.V. ont été comparés à ceux des patients ayant commencé leur traitement par Truxima^{MC}. Les résultats intermédiaires, obtenus 56 semaines après le début de l'essai ouvert, indiquent que l'essai préalable de Rituxan^{MC} I.V. n'a pas d'influence sur l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de Truxima^{MC}. Bien que cet essai soit de faible qualité méthodologique, les résultats obtenus sont rassurants et montrent que l'utilisation de Truxima^{MC}, en remplacement du produit de référence, est une stratégie efficace et sécuritaire.

Analyse d'impact budgétaire

Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique (établissements de santé)

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Truxima^{MC} pour le traitement du LNH et de la LLC. Elle repose principalement sur des données épidémiologiques, 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 (établissements de santé)

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de nouveaux cas de LNH (2019)	1 905	s. o.
Nombre de nouveaux cas de leucémie (2019)	1 323	s. o.
Proportion de patients atteints d'un LNH et admissibles au rituximab	■ %	s. o.
Proportion de patients atteints d'une LLC et admissibles au rituximab	■ %	s. o.
Nombre de patients admissibles (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre de fioles de 100 mg et de 500 mg de Rituxan ^{MC} I.V.	s. o.	100 mg : 8 332 ^a 500 mg : 19 259 ^a
Nombre d'équivalents de fioles de 500 mg de Rituxan ^{MC} I.V. (sur 3 ans)	s. o.	20 806, 20 201 et 19 541
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Truxima ^{MC} (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	55 %, 88 % et 98 %
Provenance des parts de marché	Rituxan ^{MC} I.V. et SC	Rituxan ^{MC} I.V. ^b
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût de traitement annuel par Truxima ^{MC}	■ \$ à ■ \$ ^c	s. o.
Coût de traitement annuel par Rituxan ^{MC} I.V.	■ \$ à ■ \$ ^c	s. o.
Prix d'une fiole de Truxima ^{MC}	s. o.	100 mg : ■ \$ 500 mg : ■ \$
Prix d'une fiole de Rituxan ^{MC} I.V.	s. o.	100 mg : 453,10 \$ 500 mg : 2 265,50 \$

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

a Correspond au nombre de fioles de Rituxan^{MC} I.V. selon les données de ventes de produits pharmaceutiques du *Canadian Drugstore & Hospital* (CDH) d'IQVIA sur la période de juillet 2018 à juin 2019.

b En raison des parts actuellement détenues par Rituxan^{MC} SC ainsi que de ses prises de parts de marché futures au Rituxan^{MC} I.V., il est présumé que la très grande majorité des parts de marché du Truxima^{MC} proviendrait de Rituxan^{MC} I.V.

c Ce coût varie selon l'indication, l'intention de traitement et l'usage du rituximab en entretien.

Selon le fabricant, au cours des trois premières années suivant l'inscription de Truxima^{MC} pour le traitement du LNH et de la LLC, des économies de l'ordre de ■ \$ sont anticipées sur le budget des établissements de santé.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a effectué sa propre analyse en s'appuyant plutôt sur les données de vente de produits pharmaceutiques du *Canadian Drugstore & Hospital* (CDH) d'IQVIA. De plus, dans l'éventualité où l'inscription de Truxima^{MC} soit accompagnée d'une mesure administrative qui suspend le remboursement de Rituxan^{MC} pour les nouveaux patients, une clause dérogatoire est présumée par l'INESSS. Ainsi, en tenant compte de cette mesure permettant la poursuite du remboursement de Rituxan^{MC} I.V. pour les patients l'ayant déjà amorcé, les parts de marché de Truxima^{MC} dans la première année seraient de 55 %, de 88 % la deuxième année, pour ensuite atteindre 98 % la troisième année. Dans l'ensemble, ces modifications augmentent les économies.

Polyarthrite rhumatoïde (RAMQ)

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de Truxima^{MC} pour le traitement de la PAR. Elle repose principalement sur des données de facturation, ainsi que 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).

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 (RAMQ)

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre d'ordonnances de Rituxan ^{MC} I.V. (2018)	2 033	2 072
Pourcentage d'ordonnances de Rituxan ^{MC} I.V. utilisées pour le traitement de la PAR	■ %	38 %
Nombre d'ordonnances de Rituxan ^{MC} I.V. (sur 3 ans)	■, ■ et ■	768, 740 et 694
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Truxima ^{MC} (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	23 %, 40 % et 53 %
Provenance des parts de marché	Rituxan ^{MC} I.V.	Rituxan ^{MC} I.V.
COÛT DES TRAITEMENTS^a		
Coût par ordonnance de Truxima ^{MC}	■ \$	■ \$
Coût par ordonnance de Rituxan ^{MC} I.V.	■ \$	4 531 \$

PAR : Polyarthrite rhumatoïde.

a Ces coûts par ordonnance se limitent à celui de l'acquisition du médicament. Une ordonnance couvre deux fioles de 500 mg de rituximab. Ces coûts excluent la marge bénéficiaire du grossiste ainsi que le coût des services professionnels du pharmacien.

Selon le fabricant, au cours des trois premières années suivant l'inscription de Truxima^{MC} pour le traitement de la PAR, des économies de l'ordre de ■ \$ sont anticipées sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est également adéquate. Toutefois, la proportion d'ordonnances correspondant à l'indication reconnue est estimée plus faible (38 %) que celle retenue par le fabricant (■ %). De plus, à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période de janvier 2017 à août 2019, le nombre d'ordonnances est présumé en légère décroissance. Dans l'éventualité où l'inscription de Truxima^{MC} soit accompagnée d'une mesure administrative qui suspend le remboursement de Rituxan^{MC} I.V. pour les nouveaux patients, une clause dérogatoire est présumée par l'INESSS. Les parts de marché supposées tiennent compte de la poursuite du remboursement de Rituxan^{MC} I.V. pour les patients l'ayant déjà amorcé, mais aussi d'un accès adéquat à des centres permettant l'administration de Truxima^{MC}. Dans l'ensemble, ces modifications diminuent les économies.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 Truxima^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement du lymphome non hodgkinien et de la leucémie lymphoïde chronique ainsi que sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements ^a	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nombre de fioles	11 415	17 784	19 144	48 343
RAMQ ^b	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nombre d'ordonnances	177	296	371	844
IMPACT NET				
Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
RAMQ ^c	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Total	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^d			■ \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^e			■ \$

- a Les estimations tiennent compte du remboursement de Truxima^{MC} pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome non hodgkinien.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Elles tiennent compte du remboursement de Truxima^{MC} pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus faibles pour Truxima^{MC} au sein des établissements de santé (45 %, 60 % et 80 %), ainsi qu'un nombre plus faible d'ordonnances (133, 128 et 123) remboursées par la RAMQ.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus élevées pour Truxima^{MC} au sein des établissements de santé (80 %, 100 % et 100 %), ainsi qu'un nombre plus élevé d'ordonnances (221, 213 et 206) remboursées par la RAMQ.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, si Rituxan^{MC} devait être remplacé par Truxima^{MC}, des économies d'environ ■ \$ et ■ \$ pourraient être générées sur le budget des établissements de santé et sur celui de la RAMQ, respectivement, au cours des trois premières années suivant son inscription.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé à la ministre d'inscrire Truxima^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la PAR, et sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la LLC et du LNH, si certaines conditions sont respectées. Celles-ci figurent au début de cet avis.

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Truxima^{MC} et Rituxan^{MC} I.V. sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les deux produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- La nouvelle formulation de rituximab est jugée efficace.
- Des économies totales d'environ ■ \$ pourraient être générées sur le budget du système de santé au cours des trois premières années suivant son inscription.
- Des options concernant un programme de soutien aux patients seraient actuellement à l'étude par le fabricant. Ce dernier n'est cependant pas en mesure de fournir plus d'information pour l'instant.

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

- Selon les informations disponibles sur le site web de Santé Canada, Truxima^{MC} ne serait pas encore commercialisé.
- Les patients atteints de PAR et traités par le rituximab ont accès à des centres de perfusion privés financés par le fabricant de Rituxan^{MC}. Advenant l'inscription de Truxima^{MC} sur la *Liste des médicaments*, ce modèle de soins devrait également être offert par le fabricant de Truxima^{MC}.
- Un nombre important d'ordonnances de Rituxan^{MC} I.V. (62 %) sont remboursées par la RAMQ dans le cadre de la mesure du patient d'exception pour le traitement d'autres indications que celle de la PAR. Ainsi, si seul Truxima^{MC} était remboursé pour l'ensemble des indications, des économies totales de l'ordre de ■ \$ seraient plutôt anticipées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son inscription.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Rituxan^{MC} SC – Lymphome folliculaire. Québec. Qc : INESSS;2018. Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2018/RituxanSC_2018_07.pdf
- **Park W, Suh CH, Shim SC, et coll.** Efficacy and safety of switching from innovator rituximab to biosimilar CT-P10 compared with continued treatment with CT-P10: results of a 56-week open-label study in patients with rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2017;31:369-77.
- **Santé Canada.** Base de données sur les produits pharmaceutiques. [En ligne. Page consultée le 17 septembre 2019] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>
- **Yoo DH, Suh CH, Shim SC, et coll.** Efficacy, safety and pharmacokinetics of up to two courses of the rituximab biosimilar CT-P10 versus innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: results up to week 72 of a phase I randomized controlled trial. *BioDrugs* 2017;31(4):357-67.

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

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

VITRAKVI^{MC} – Tumeurs solides porteuses d’une fusion d’un gène NTRK

Avis transmis à la ministre en octobre 2019

Marque de commerce : Vitrakvi

Dénomination commune : Larotrectinib

Fabricant : Bayer

Formes : Capsule et solution orale

Teneurs : 25 mg, 100 mg et 20 mg/ml (100 ml)

Avis de refus

RECOMMANDATION

L’Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Vitrakvi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des tumeurs solides porteuses d’une fusion d’un gène NTRK (récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine), car la valeur thérapeutique n’est pas démontrée.

À l’intention du public

Le larotrectinib (Vitrakvi^{MC}) sert à traiter les tumeurs solides présentant une mutation du gène NTRK (récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine), et ce, peu importe l’endroit où se développe le cancer. La fréquence de cette mutation diffère d’un type de cancer à un autre. Elle peut varier de moins de 1 % pour certains cancers fréquents à près de 100 % pour certains cancers rares. L’effet de cette mutation sur l’évolution de la maladie est inconnu. Actuellement, les patients reçoivent d’autres médicaments pour le traitement de leur cancer respectif. Le larotrectinib est indiqué lorsqu’il n’y a pas d’autres options thérapeutiques ou que les traitements existants sont insatisfaisants.

Le besoin de santé diffère selon le type de cancer. Par exemple, pour certains cancers tels que le cancer des glandes salivaires, il est plus important, car peu d’options de traitements sont disponibles, tandis que pour le traitement du cancer du sein, plusieurs options sont disponibles.

L’évaluation de l’efficacité et des effets secondaires du larotrectinib repose sur le regroupement des résultats de trois études avec un nombre limité de participants. Une de ces études est une « étude panier »; il s’agit d’un nouveau devis d’étude qui sert à évaluer l’effet d’un médicament chez les patients dont la tumeur a une mutation précise, au niveau des gènes NTRK dans le cas présent, peu importe l’endroit où le cancer se situe (poumon, sein, etc.).

L’analyse qui regroupe ces trois études est insatisfaisante pour l’INESSS. Les résultats suggèrent que le larotrectinib entraîne une régression du cancer chez 75 % des patients. Ce pourcentage diffère toutefois selon le type de cancer. En effet, il est de 0 % chez un sujet atteint du cancer du pancréas et de 100 % chez les quelques sujets atteints d’un fibrosarcome infantile. Bien que, dans l’ensemble, ces résultats semblent intéressants, le larotrectinib n’a pas été comparé à un traitement standard. Il est donc difficile d’en confirmer l’effet par rapport aux traitements utilisés, d’autant plus que le pronostic de ces patients est inconnu. De plus, l’étude comporte plusieurs limites méthodologiques mettant en

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

doute l'ampleur des résultats obtenus. En raison de l'incertitude des résultats cliniques soumis par le fabricant et de l'insuffisance des preuves présentées, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique du larotrectinib et recommande donc à la ministre de ne pas l'inscrire sur les listes des médicaments. En conséquence, le contenu du présent avis représente l'appréciation effectuée par l'INESSS des documents soumis notamment par le fabricant. Cette appréciation signifie que les données analysées par l'INESSS, pour les raisons énumérées au présent avis, ne permettent pas, à l'heure actuelle, de conclure à l'existence d'une valeur thérapeutique. Évidemment, si de nouvelles données étaient soumises à l'INESSS, cette appréciation pourrait être différente.

Ainsi, puisque la valeur thérapeutique du larotrectinib n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de l'inscription du médicament sur la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux, ainsi que l'opportunité de l'ajout d'une indication pour ce médicament sur la liste au regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie.

Dans les présents travaux, un groupe d'experts a été formé. Il est constitué de membres du CSEMI et du CEPO et d'experts dont la pratique clinique est axée sur le traitement de patients atteints d'une tumeur solide.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le larotrectinib est un inhibiteur sélectif, à prise orale, des récepteurs kinases à tropomyosine (TRK) A, B et C. Ces protéines sont impliquées dans le développement, la fonction, la survie et la prolifération des neurones et sont respectivement codées par les gènes NTRK1, NTRK2 et NTRK3. Des événements de fusion génique, qui résultent de réarrangements chromosomiques dans les gènes NTRK, entraînent la formation de protéines chimériques TRK oncogènes. Ces dernières sont exprimées de façon aberrante et activent les voies de signalisation cellulaires intervenant dans la prolifération et la survie cellulaires, ce qui aboutit au cancer avec fusions TRK.

Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour le larotrectinib, dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'avérer son bienfait clinique, pour l'indication suivante : « pour le traitement des adultes et des enfants porteurs de tumeurs solides qui présentent une fusion du gène NTRK (récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine) sans mutation de résistance acquise connue, qui sont métastatiques ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave, et pour lesquels il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes ». Il s'agit de la première évaluation de Vitakvi^{MC} par l'INESSS, commencée avant l'octroi de son avis de conformité.

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

Contexte de la maladie

Le cancer est une maladie grave. Il est la première cause de décès au Canada. En 2019, il est estimé que 220 400 Canadiens recevront un diagnostic de cancer et que 82 100 en mourront. La survie des patients atteints d'une tumeur solide varie grandement selon le type de cancer. Ainsi, certains cancers sont associés à une survie à 5 ans très élevée, notamment le cancer de la glande thyroïde (98 %). Dans le cas d'autres cancers, comme le cancer du pancréas (8 %), cette survie demeure faible.

Chaque cancer est caractérisé par l'acquisition d'altérations génétiques et épigénétiques (Amatu 2016, Laetsch 2019, Lange 2018). Lorsque de telles altérations touchent quelques cibles génomiques clés (proto-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs) à l'intérieur d'une même cellule, celle-ci acquiert des propriétés propres au cancer, entre autres une capacité accrue de prolifération (Lange, Laetsch 2019, Amatu). Une altération moléculaire qui est responsable de l'initiation et du maintien du cancer est dite oncogène pilote (*oncogenic driver*). Sa présence confère un avantage de croissance aux cellules cancéreuses, favorisant leur sélection lors de la progression tumorale. Un oncogène passager (*oncogenic passenger*) est, quant à lui, présent dans le tissu tumoral où se trouve un oncogène pilote, mais ne modifiera toutefois pas le fonctionnement de la cellule.

L'évaluation du larotrectinib s'inscrit dans un nouveau paradigme pharmacologique issu de la médecine de précision, où l'altération génétique, et non le type de tumeur, serait prédictive de la réponse à une thérapie ciblée. En conséquence, cette évaluation ne fait pas référence à un site de cancer particulier, mais cible plutôt tous les cancers qui présentent un réarrangement impliquant un gène NTRK. Ces réarrangements sont rares. En effet, deux grandes études de plus de 10 000 patients chacune et réalisées sur divers tissus tumoraux ont montré que la fréquence globale des réarrangements NTRK est de 0,34 % dans les cancers pédiatriques et qu'elle varie de 0,27 % à 0,31 % dans les cancers chez l'adulte (Gatalica 2019, Okamura 2018). En ce qui a trait à la fréquence des réarrangements NTRK selon le site du cancer, elle est très faible dans certains cancers dont l'incidence est élevée, notamment le mélanome (0,21 %; Okamura), le cancer du côlon (0,2 à 0,97 %; Gatalica, Okamura) et l'adénocarcinome pulmonaire (0,098 à 0,92 %; Gatalica, Okamura). Elle est toutefois très élevée dans des cancers dont l'incidence est faible, soit le cancer des glandes salivaires analogue au carcinome mammaire sécrétoire (93 à 100 %; Okamura) et le fibrosarcome infantile (70 à 90 %; Cocco 2018, Hung 2018). Le seul type de cancer qui présente à la fois une incidence de la maladie et une fréquence du réarrangement NTRK relativement élevées est le cancer de la thyroïde; toutefois, la proportion de cas atteints de ce cancer au stade métastatique est faible (8,8 %). Il est important de noter que le pronostic des patients ayant un cancer avec une fusion d'un gène NTRK est inconnu. Actuellement, les patients reçoivent des traitements anticancéreux qui ne ciblent pas l'altération génomique, celle-ci n'étant, par ailleurs, pas dépistée. L'efficacité de ces traitements chez les patients atteints d'un cancer avec une fusion d'un gène NTRK n'a pas été étudiée, et ce, peu importe le site tumoral.

Besoin de santé

Le traitement des tumeurs solides avancées ou métastatiques a pour but de prolonger la vie ou de repousser la progression de la maladie, tout en maintenant une bonne qualité de vie. Les options thérapeutiques et leurs bénéfices cliniques diffèrent toutefois d'un cancer à l'autre. Certains cancers, notamment le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome, ont plusieurs thérapies disponibles avérées efficaces pour prolonger la survie sans progression ou la survie globale aux stades

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

localement avancé ou métastatique. Pour le cancer des glandes salivaires, le fibrosarcome infantile, les sarcomes des tissus mous et les cancers de la thyroïde réfractaires à l'iode, ces cancers ont peu d'options efficaces de traitement ou bien elles sont très toxiques.

Ainsi, il existe un grand besoin de rendre disponibles de nouvelles thérapies plus efficaces et moins toxiques pour le traitement de tous cancers et plus particulièrement pour ceux dont les traitements sont insatisfaisants, par exemple, le cancer des glandes salivaires, le fibrosarcome infantile et les sarcomes des tissus mous.

Fondements méthodologiques des études de type panier

Les essais cliniques en oncologie ont traditionnellement porté sur le traitement du cancer à un endroit précis du corps, tel que le cancer du poumon ou du sein. Il est par la suite devenu courant que les essais se concentrent sur une altération génétique spécifique à un emplacement particulier (par exemple le cancer du poumon non à petites cellules présentant un réarrangement du gène ALK). Récemment, un nouveau devis d'étude, connu sous le nom d'étude panier (*basket study*), a fait son apparition. Ce type d'étude découle du nouveau paradigme voulant que l'altération génétique et non le type de tumeur (histologie) soit prédictive de la réponse à une thérapie ciblée. Par conséquent, les patients sont recrutés dans les études panier en fonction d'une altération génétique commune, sans égard au site tumoral.

L'objectif principal des études panier est de détecter des signaux d'activité d'une thérapie ciblée, afin de générer des hypothèses préliminaires pouvant mener à une étude confirmatoire plus importante ou pour confirmer l'effet d'une thérapie dans plusieurs types de tumeurs autres que celles sur lesquelles l'efficacité est déjà avérée (Jarniaud 2019).

Devis, qualité méthodologique et plan statistique

Les études panier sont généralement des essais de phase I ou II, à devis ouvert et non comparatifs. Très rares sont ceux qui ont un groupe comparateur, ce qui est compatible avec le fait que ce sont principalement des essais exploratoires en phase précoce. Cependant, la répartition aléatoire reste le seul moyen de tenir compte des facteurs de confusion inconnus et joue un rôle majeur dans la validation du rôle prédictif des biomarqueurs (Jarniaud, Saad 2017).

Jusqu'à présent, aucune ligne directrice n'a été émise pour l'élaboration des études panier. Toutefois, certains éléments importants semblent commencer à émerger :

- Tout comme les autres essais, les études panier devraient suivre des protocoles stricts, clairement définis *a priori*, précis et sans ambiguïté. Le plan d'analyse nécessite donc une réflexion approfondie et des outils statistiques appropriés (Jarniaud).
- Si le biomarqueur étudié est présumé « agnostique », c'est-à-dire indépendant du type de tumeur, il est important que plusieurs sites tumoraux déterminés *a priori* soient représentés dans l'étude. De plus, les preuves nécessaires pour appuyer l'efficacité du médicament, quel que soit le type de tumeurs, devraient également être prédéterminées (Cecchini 2019). Ces éléments sont essentiels, car, même si les patients inclus dans un essai panier ont la même altération génétique ou moléculaire, cela ne signifie pas nécessairement que la maladie répondra de manière homogène à un agent ciblé, quel que soit le site de la tumeur primaire. Le type de tumeur a souvent un effet sur la réponse au traitement, et il n'est pas rare qu'un agent ciblé soit efficace

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 certains types de tumeurs, mais pas pour d'autres (Chu 2018, Jarniaud).
- Le nombre de cohortes (types de tumeur) incluses devrait également être déterminé à l'avance. L'élagage des cohortes ayant des résultats négatifs est possible, mais il devrait avoir été soigneusement planifié et la pénalité statistique que cela entraîne devrait avoir été prise en compte (Beckman 2016).
 - Une attention particulière devrait également être accordée au principe de l'intention de traiter, à la déclaration sélective (*selective reporting*) des résultats ainsi qu'à la variabilité et à l'imprécision de ceux-ci en raison de la petite taille de l'échantillon.
 - Si l'étude est dite « adaptative », les procédures permettant la modification du schéma de l'étude, et en particulier les critères concernant la définition de l'efficacité, devraient être clairement et sans ambiguïté décrites *a priori* dans le protocole (Korn 2017).
 - Un plan statistique adéquatement conçu est crucial dans une étude de type panier. Notons que la méthodologie de Simon en deux étapes est généralement recommandée pour les cohortes non comparatives (Cecchini). Elle permet de déterminer le nombre adéquat de patients dans chacune des cohortes et de limiter l'exposition de patients supplémentaires à un médicament inefficace (futilité).
 - Une analyse indépendante de chacune des cohortes pourrait s'avérer nécessaire afin de déterminer la nature agnostique du biomarqueur. Toutefois, ce type d'analyse constitue également un inconvénient majeur, puisqu'elle augmente la complexité statistique des essais de type panier. En effet, si chacune des cohortes est traitée comme un essai indépendant, cela va inévitablement conduire à un taux global de faux positifs plus élevé, qui devrait être corrigé par des méthodes appropriées (Chu, Cunanan, Jarniaud). Notons que la puissance statistique de chacune des cohortes pourrait être inadéquate pour détecter l'effet du traitement, en raison de la taille réduite de l'échantillon.
 - Les données de toutes les cohortes pourraient être regroupées afin d'obtenir un taux de réponse global et ainsi augmenter la puissance statistique de l'essai. Toutefois, une analyse qui regroupe simplement les données sur différents types de tumeurs peut être problématique. Si l'effet du traitement est hétérogène entre les types de tumeurs, cela entraîne des biais importants et une inflation du taux d'erreur de type I. Des méthodes statistiques appropriées prévues *a priori* lors de l'élaboration du protocole devraient être utilisées afin de pallier ce problème (Chu).

Avant d'élaborer le protocole d'une étude panier, plusieurs questions devraient être posées afin de déterminer s'il est raisonnable d'accepter un faible niveau de preuve. En effet, celui-ci pourrait être acceptable notamment si l'altération génétique est rare (< 5 %) et qu'il est impossible de faire une étude de phase III à répartition aléatoire. De plus, le rôle de l'altération génétique est à considérer. Une altération présumée responsable de l'apparition et du maintien du cancer (oncogène pilote) pourrait justifier la réalisation d'une étude panier. Finalement, pour estimer l'ampleur de l'effet en l'absence de comparateur, il est important de connaître le pronostic des patients avec l'altération génétique.

Le développement des études de type panier étant à ses premiers balbutiements ainsi que leur utilisation à des fins décisionnelles concernant l'homologation et le remboursement, plusieurs questions restent en suspens, notamment en ce qui concerne la méthodologie optimale pour leur élaboration, le nombre requis de cohortes et de patients par cohorte ainsi que l'ampleur d'effet acceptable pour déterminer l'efficacité du traitement. Finalement, l'évaluation de l'innocuité à court et à long terme avec un nombre restreint de patients par cohorte pose également un défi.

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

Analyse des données

Parmi les publications analysées, celle de Drilon (2018), complétée par une mise à jour (Lassen 2018) et des données de qualité de vie (Kummar 2019), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

La publication de Drilon est une analyse de données regroupées qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du larotrectinib. Elle inclut 55 des 78 adultes ou enfants atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique porteuse d'une fusion documentée d'un gène NTRK provenant des études LOXO-TRK-14001 (Hong 2019), SCOUT (Laetsch 2018) et NAVIGATE (non publiée).

LOXO-TRK-14001 est une étude de détermination posologique de phase I multicentrique, à devis ouvert et sans groupe comparateur. Elle a été menée sur des adultes atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique, avec ou sans fusion d'un gène NTRK, ayant progressé ou récidivé après au moins un traitement systémique (si un tel traitement était disponible), ou n'ayant répondu à aucun traitement disponible ou n'y étant pas admissible. De plus, les sujets devaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité. Au moment de l'analyse du 17 juillet 2017, 70 patients avaient été recrutés dans l'étude et 8 d'entre eux avaient une tumeur hébergeant une fusion d'un gène NTRK. Ces huit patients ont été inclus dans l'analyse de Drilon.

SCOUT est une étude de phases I (détermination posologique et cohorte d'expansion)/II, multicentrique, à devis ouvert et sans groupe comparateur. Elle a été réalisée sur des sujets âgés de 1 mois à 21 ans, atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique ou d'une tumeur primaire du système nerveux central (SNC), avec ou sans fusion d'un gène NTRK. Celle-ci devait avoir progressé ou récidivé après au moins un traitement systémique (si un tel traitement était disponible), ou n'avoir répondu à aucun traitement disponible. De plus, les patients atteints d'un fibrosarcome infantile localement avancé requérant une chirurgie défigurante ou l'amputation d'un membre pour effectuer une résection chirurgicale complète étaient admissibles. Notons que les sujets pouvaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 3. Le paramètre d'évaluation principal de la phase I est l'innocuité. Au moment de l'analyse du 17 juillet 2017, 31 patients avaient été recrutés dans l'étude SCOUT (25 patients dans la phase I [escalade de dose, n = 24 (Laetsch) et cohorte d'expansion] et 6 patients dans la phase II). Dans la phase de détermination posologique, 17 patients présentaient une fusion d'un gène NTRK documentée et 15 d'entre eux avaient une réponse évaluable. Douze patients de cette phase ont été inclus dans l'analyse de Drilon. Le recrutement des patients de la cohorte d'expansion et de la phase II n'est pas encore terminé.

NAVIGATE est une étude de phase II de type panier, multicentrique, à devis ouvert et non comparative, menée sur des sujets de 12 ans ou plus atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique, porteuse d'une fusion d'un gène NTRK. Ceux-ci devaient avoir reçu un traitement antérieur approprié au type de tumeur et au stade de la maladie ou ne pouvaient, selon l'investigateur, tolérer ou obtenir un bénéfice clinique significatif d'un traitement standard. Les sujets pouvaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 3. Ils ont été répartis dans huit cohortes selon le type tumoral (cancer du poumon non à petites cellules, thyroïde, sarcome des tissus mous, colorectal, glande salivaire, biliaire, SNC primaire et autres cancers). Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse objective. Chacune des cohortes est évaluée séparément avec la méthodologie de Simon en deux étapes. Pour chacune, l'hypothèse nulle est rejetée si le taux de réponse est supérieur à 10 %. Au

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

moment de l'analyse du 17 juillet 2017, 60 patients avaient été recrutés dans l'étude NAVIGATE; 47 avaient une tumeur hébergeant une fusion d'un gène NTRK, dont 40 avaient une réponse évaluable (*Clinical Study Report*). Trente-cinq patients ont été inclus dans l'analyse de Drilon. Le recrutement des patients n'est pas encore terminé.

Pour être inclus dans l'**analyse regroupée de Drilon**, les patients devaient avoir reçu au moins une dose de larotrectinib et présenter une maladie mesurable pouvant être évaluée selon les critères RECIST version 1.1 (Eisenhauer 2009). Les patients atteints d'une tumeur primaire du SNC ont été exclus. Le larotrectinib était administré par voie orale à raison d'une dose bi-journalière de 100 mg chez les patients dont la surface corporelle était d'au moins 1 m² ou de 100 mg/m² chez ceux dont la surface corporelle était inférieure. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, son administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse objective déterminée par un comité indépendant. L'hypothèse nulle est rejetée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % est supérieure à 30 %. Les principaux résultats, obtenus chez la population en intention de traiter après un suivi médian de 8,3 mois (17 juillet 2017), sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité^a (Drilon 2018, FDA 2018)

Type de tumeur	Réponse tumorale objective ^b (IC95 %)	Durée de la réponse ≥ 6 mois ^c
Tous types (n = 55)		
Selon le comité indépendant	75 (61 à 85)	46 ^d
Selon les investigateurs	80 (67 à 90)	nd
ANALYSE DE SOUS-GROUPE SELON LE SITE TUMORAL^d		
Glandes salivaires (n = 12)	83 (52 à 98)	100
Sarcome des tissus mous (n = 11)	91 (59 à 100)	70
Fibrosarcome infantile (n = 7)	100 (59 à 100)	33
Thyroïde (n = 5)	100 (48 à 100)	80
Colon (n = 4)	25 (s. o.)	100
Poumon (n = 4)	75 (19 à 99)	100
Mélanome (n = 4)	50 (s. o.)	50
TSGI (n = 3)	100 (29 à 100)	100
Cholangiocarcinome (n = 2)	0 (s. o.)	s. o.
Pancréas (n = 1)	0 (s. o.)	s. o.
Sein (n = 1)	0 (s. o.)	s. o.
Appendice (n = 1)	0 (s. o.)	s. o.

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; s. o. : Sans objet; TSGI : Tumeur stromale gastro-intestinale.

a Analyse de données regroupées réalisée sur 55 patients provenant des études LOXO-TRK-14001 (Hong 2019), SCOUT (Laetsch 2018) et NAVIGATE (non publiée), après un suivi médian de 8,3 mois (17 juillet 2017).

b 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).

c Résultat exprimé en pourcentage de patients évaluable au moment de l'analyse.

d Ces données proviennent du rapport d'évaluation de la Food and Drug Administration (FDA 2018).

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

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

- Cette analyse est de très faible niveau de preuve en raison notamment du devis, du petit nombre de sujets, de la faible représentativité de certains types de tumeurs, de l'absence de groupe comparateur et du suivi très court. 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.
- L'importante hétérogénéité inter-étude rend difficile l'interprétation des résultats de l'analyse regroupée. En effet, les études LOXO-TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE ont des devis, des populations, des critères d'admissibilité et des paramètres principaux très différents. Ces sources d'hétérogénéité peuvent mener à l'introduction de nombreux biais, notamment de sélection. En conséquence, l'INESSS juge le regroupement de ces données hasardeux. De plus, même si la décision de regrouper les données a possiblement été prise assez tôt dans le programme de développement du larotrectinib (Drilon), cela n'était pas prévu *a priori*, soit lorsque les protocoles des trois études (*Clinical Study Reports*) ont été élaborés.
- L'INESSS s'est questionné sur le principe de l'intention de traiter. Selon la publication, l'analyse regroupée aurait été effectuée en intention de traiter chez les 55 premiers patients recrutés à travers les trois études. Au moment de l'analyse du 17 juillet, 78 patients atteints d'une tumeur solide avancée porteuse d'une fusion d'un gène NTRK documentée, ayant reçu au moins une dose de médicament et ayant initialement une maladie mesurable ou évaluable avaient été recrutés dans les 3 études. De ceux-ci, un certain nombre avec une réponse évaluable a été exclu des analyses d'efficacité de leur étude respective. De surcroît, un certain nombre de patients a été exclu (*Clinical Study Reports*) en raison d'une réponse dite « non évaluable ». Dans certains cas, les patients n'avaient pas un suivi suffisant et n'avaient pas été évalués par un comité indépendant. Dans d'autres, ils étaient décédés ou une progression clinique de la maladie était survenue avant la première évaluation radiologique selon les critères RECIST, ce qui pourrait générer un biais de temps immortel. Selon le protocole de l'étude NAVIGATE, les sujets n'ayant eu aucune évaluation radiologique au moment de l'analyse pouvaient être remplacés par d'autres patients. Le nombre de sujets remplacés dans l'analyse regroupée n'est pas mentionné dans le Clinical Study Report. De telles exclusions, selon l'INESSS, ne sont jamais souhaitables; elles constituent une limite et soulèvent un doute quant aux résultats présentés et à l'ampleur des taux de réponse.
- Les sujets avec une réponse tumorale initiale non confirmée par une seconde imagerie étaient considérés comme des répondants, ce qui n'est pas jugé adéquat.
- Selon la publication de Drilon, les patients ayant subi une résection chirurgicale, dont l'évaluation pathologique postopératoire n'avait montré aucune cellule tumorale viable et dont les marges étaient négatives, étaient considérés comme ayant obtenu une réponse complète, ce qui peut porter à confusion. En effet, le taux de réponse était défini comme la proportion de patients avec la meilleure réponse globale (complète ou partielle) confirmée selon des critères RECISTv1.1 (c.-à-d. qu'il n'incluait pas la réponse complète chirurgicale). Il n'est pas clair si la réponse était partielle ou complète avant la chirurgie. Par conséquent, l'INESSS est d'avis que si la réponse complète est obtenue grâce à la chirurgie, elle devrait être considérée comme une réponse partielle.
- Bien que le paramètre d'évaluation principal de l'analyse de Drilon soit adéquat pour ce type d'analyse qui est de nature exploratoire, l'INESSS est préoccupé par le fait qu'il s'agit d'un

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

paramètre secondaire dans deux des trois études (LOXO-TRK-14001, phase 1 de SCOUT). De plus, l'absence de démonstration d'une corrélation entre le taux de réponse et la survie globale (qui est le paramètre d'intérêt) pour plusieurs types de cancer inclus dans cette analyse limite la portée des résultats.

- L'évaluation de la réponse au traitement par un comité indépendant selon des critères reconnus (Eisenhauer) atténue le risque de biais de détection causé par le devis ouvert. Notons toutefois que dans le protocole des trois études, la réponse n'était évaluée que par les investigateurs à l'analyse des données du 17 juillet 2017 (*Clinical Study Reports*). Le recours à un comité indépendant est uniquement évoqué pour l'analyse des données regroupées.
- Le plan statistique est remis en question. Bien que ce dernier soit conforme aux demandes des organismes réglementaires, l'INESSS estime que le calcul effectué pour déterminer le nombre de patients nécessaires pour obtenir une puissance statistique de 80 % n'est pas particulièrement utile dans ce type d'analyse. Étant donné l'hétérogénéité et la faible représentativité de certains types tumoraux, l'INESSS considère que le plan statistique aurait dû être élaboré afin de tenir compte de tous les patients recrutés avec une mutation NTRK et ayant reçu au moins une dose de médicament au moment de l'analyse des données.
- Le regroupement de données provenant de différents types de cancers avec une réponse hétérogène au traitement, sans méthodologie appropriée, n'est pas jugé adéquat, car cela pourrait entraîner des biais importants.
- Le nombre de patients pour chacun des types de cancer est jugé insuffisant pour tirer des conclusions séparées.
- Les analyses de survie globale et de survie sans progression regroupant différents types de cancers ayant des pronostics variables sont difficilement interprétables, car les méthodes utilisées pour estimer la survie reposent sur l'hypothèse d'une distribution uniforme des données de survie pour tous les sujets recrutés.

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

- Les caractéristiques initiales des patients selon leur type de cancer ne sont pas jugées suffisamment détaillées par l'INESSS. Globalement, l'âge médian des patients était de 45 ans, la presque totalité présentait un statut de performance selon l'ECOG de 0 (44 %) ou 1 (49 %) et 82 % avaient une maladie métastatique. Une fusion du gène NTRK1 ou NTRK3 a été observée chez 45 % et 53 % des patients, respectivement.
- La population est jugée très hétérogène. Dix-sept types de cancers sont inclus dans l'analyse et la plupart d'entre eux sont très peu représentés dans l'échantillon examiné. De façon générale, les cancers rares sont surreprésentés (69 %; sarcome des tissus mous [dont les tumeurs stromales gastro-intestinales], fibrosarcome infantile, glandes salivaires, thyroïde réfractaire) tandis que les cancers fréquents sont sous-représentés (23 %; poumon, colon, sein, mélanome). Par ailleurs, de nombreux types de cancers ne sont pas du tout représentés. Ces éléments limitent la transposition des résultats à l'ensemble des tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène NTRK.
- Le pronostic différentiel des patients atteints d'une tumeur solide NTRK positive et NTRK négative est inconnu (sauf peut-être pour les cas de fibrosarcome infantile qui présentent pratiquement tous un tel réarrangement), ce qui limite l'interprétation des résultats.
- Puisque Santé Canada a positionné le larotrectinib comme un traitement de dernier recours, l'INESSS s'est questionné sur le pourcentage élevé de patients n'ayant reçu aucun traitement

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

(20 %) ou qu'un seul traitement (29 %) antérieur. Étant donné qu'environ 50 % des patients étaient atteints d'un sarcome des tissus mous, d'un fibrosarcome infantile ou d'un cancer des glandes salivaires et que peu de traitements sont disponibles pour ces patients, ces proportions sont jugées acceptables. Toutefois, l'INESSS est d'avis que la notion « d'absence de traitement satisfaisant » dans le libellé de l'indication du produit porte à interprétation et pourrait mener à l'administration du larotrectinib dès la détection de la fusion d'un gène NTRK pour l'ensemble des tumeurs, et ce, malgré la présence de traitement efficace.

- La fusion des gènes NTRK n'étant pas dépistée de façon systématique au Québec, l'INESSS est d'avis qu'à l'exception des fibrosarcomes infantiles, il est difficile de se prononcer sur la représentativité de la population étudiée. Pour ceux-ci, la population semble somme toute similaire à celle à traiter au Québec.

Les résultats de l'analyse indiquent que le larotrectinib entraîne une réponse tumorale objective chez 75 % des patients de l'échantillon, ce qui est jugé élevé, et ces réponses semblent durables (médiane non atteinte). Notons que la majorité des réponses sont toutefois partielles (34/41). L'évaluation de ces paramètres par les investigateurs concorde avec celle réalisée par le comité indépendant. Quant à la survie sans progression, la médiane n'est pas atteinte pour l'ensemble de la cohorte, mais la maladie n'avait pas progressé chez 55 % des 12 patients évaluable à 12 mois. Bien que le larotrectinib semble avoir une activité biologique jugée importante, ces données doivent être interprétées avec une extrême prudence en raison des nombreuses limites énumérées précédemment. En conséquence, l'INESSS estime que l'ampleur du bénéfice, quoiqu'intéressante, est très incertaine, notamment en raison du devis présenté, de la grande hétérogénéité de la population, d'un possible biais de sélection et du fait de l'absence de traitements comparateurs. Sa portée est donc indéterminée.

Les analyses de sous-groupes selon le type tumoral indiquent des taux de réponse très variables, passant de 0 % pour le cholangiocarcinome et les cancers du pancréas, du sein et de l'appendice à 100 % pour le fibrosarcome infantile, le cancer de la thyroïde et les tumeurs stromales gastro-intestinales. L'INESSS est d'avis qu'étant donné la très faible représentativité de chacun des sites tumoraux, il serait hasardeux d'inférer à l'ensemble des tumeurs NTRK positives d'un même type histologique les résultats obtenus avec l'échantillon étudié. De plus, la très grande hétérogénéité de la population rend difficile l'extrapolation des résultats à long terme, d'autant plus que le pronostic des patients avec une tumeur NTRK positive est inconnu. À partir des données soumises et analysées, l'INESSS ne peut conclure que le larotrectinib apporte un bénéfice clinique chez tous les types tumoraux et ne peut en conséquence reconnaître la nature agnostique du biomarqueur, et généraliser les résultats à toutes les tumeurs solides hébergeant une fusion d'un gène NTRK.

Innocuité

La plupart des effets indésirables (93 %) observés au moment de l'analyse étaient de grade 1 ou 2. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés sont l'anémie (11 %), l'élévation des enzymes hépatiques (7 %), la prise de poids (7 %) et la diminution de la numération des neutrophiles (7 %). Une réduction de la dose de larotrectinib est survenue chez 15 % des sujets. Aucun n'a toutefois cessé le traitement en raison des effets indésirables. L'INESSS est d'avis que les données d'innocuité sont incertaines, car elles sont issues d'un nombre limité de patients suivis sur une courte période. Les données préliminaires semblent néanmoins indiquer que la toxicité de ce traitement est acceptable 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'il semble sécuritaire. Par ailleurs, selon les experts consultés, la toxicité apparaît moindre que celle des diverses chimiothérapies utilisées, ce qui est important.

Qualité de vie

Des données parcellaires sur la qualité de vie, issues des études SCOUT et NAVIGATE, ont été présentées au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2019 (Kummar). Les questionnaires utilisés, soit le *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) et le *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), sont des outils validés. Notons que 37 patients (13 enfants et 24 adolescents ou adultes) ont rempli le questionnaire lors de leur entrée dans l'étude et à au moins une évaluation par la suite. Les résultats de l'analyse de juillet 2017 indiquent que 77 % des enfants et 62 % des adultes ont obtenu une amélioration cliniquement significative de leur qualité de vie globale par rapport à celle qu'ils avaient initialement. Toutefois, ces résultats sont exploratoires et sont à interpréter avec prudence en raison des limites importantes liées au devis ouvert des études, car les bénéfices obtenus avec le larotrectinib ont pu être surestimés.

Mise à jour des données

Une mise à jour des données regroupées a été effectuée après environ 12 mois de suivi additionnel (suivi médian de 17,6 mois, 30 juillet 2018) (Lassen). Au moment de cette analyse, 122 patients avaient été recrutés dans les études LOXO TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE. Les résultats portent toutefois sur 109 patients (13 patients ont été exclus en l'absence d'évaluation de la réponse).

Le taux de réponse obtenu par les investigateurs après l'ajout de 54 patients est somme toute concordant avec celui observé chez les 55 patients de l'analyse primaire. Ainsi, le taux de réponses objectives rapporté pour l'ensemble des patients est de 81 % (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] de 72 à 88 %). Selon l'INESSS, ce résultat est toutefois très incertain. En effet, ce taux pourrait être inférieur à 70 % en retenant les données de tous les patients fournies par le fabricant, en excluant ceux avec une réponse partielle non confirmée (n = 9) et en incluant ceux dont la maladie a progressé avant la première évaluation. Nonobstant l'incertitude, ils ne semblent toutefois pas contradictoires avec les résultats obtenus précédemment. De plus, les réponses semblent durables (médiane non atteinte).

Quant à la survie sans progression, la médiane n'est pas atteinte pour l'ensemble des patients, mais elle est estimée à 28,3 mois (IC95 % de 9,9 mois à non évaluable) chez ceux de l'analyse primaire. Cette médiane n'est toutefois pas fiable, car l'estimation résulte d'un faible nombre d'événements. Par ailleurs, l'INESSS est d'avis que l'analyse de survie sans progression est difficilement interprétable, en raison, notamment, des limites méthodologiques liées au regroupement de données provenant de différents sites tumoraux avec des pronostics variables. De surcroît, il estime que le résultat pourrait dépendre totalement de la composition de la cohorte en termes de types de cancer. En effet, les investigateurs pourraient être tentés de recruter les types de cancers qui répondent le plus longtemps au traitement, ce qui accroît de façon importante le risque de biais de sélection.

Aucune donnée de survie globale n'est rapportée dans la mise à jour, mais les limites méthodologiques mentionnées précédemment s'appliqueraient également à cette analyse de survie. De plus, la réponse objective ne peut servir de paramètre de substitution pour extrapoler le bénéfice sur la 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).

car la corrélation entre ces paramètres n'a pas été établie pour plusieurs types de cancer inclus dans l'analyse.

En somme, la faiblesse générale de la preuve et les lacunes méthodologiques relevées limitent l'interprétation des résultats pour l'ensemble des tumeurs solides NTRK positives et incitent à une grande prudence. Par ailleurs, malgré des résultats prometteurs pour certains types de cancers, notamment le fibrosarcome infantile, le sarcome des tissus mous et le cancer des glandes salivaires, l'INESSS est d'avis que l'ampleur réelle du bénéfice ne peut être adéquatement évaluée avec les données soumises et disponibles.

Perspective du clinicien

Dans les présents travaux, un groupe d'experts a été formé. Il est constitué de membres du CSEMI et du CEPO, ainsi que d'experts dont la pratique clinique est axée sur le traitement de patients atteints d'une tumeur solide.

La majorité de ces cliniciens sont d'avis qu'étant donné les taux élevés de réponse objective (environ 80 %) et de réponse complète (13 à 16 %), les données sont suffisantes pour affirmer que le larotrectinib est très efficace, et ce, peu importe le type de tumeur solide. Ils estiment qu'un pourcentage de réponse aussi important est rare en oncologie. Selon certains oncologues, lorsque le taux de réponse complète est élevé, des bénéfices cliniques et des avantages de survie y sont rattachés, surtout en dernière intention de traitement. Ils sont d'avis que la fusion d'un gène NTRK est un oncogène pilote important. Selon eux, un nouveau paradigme émerge en traitement du cancer, soit de ne plus considérer un cancer comme une maladie issue d'un site tumoral particulier, mais issue d'une altération génique spécifique. Par conséquent, l'histologie devient secondaire dans le choix du traitement. Ils estiment aussi que des études de meilleure qualité et comparatives seraient difficiles à réaliser étant donné la rareté de la fusion de gènes NTRK dans les cancers communs et la rareté des cancers dans lesquels l'altération est fréquente.

D'autres cliniciens estiment que les données sont de trop faible niveau de preuve, que le nombre de patients est insuffisant et que la durée du suivi est trop courte pour être en mesure de tirer des conclusions. Selon eux, il faut être prudent quant aux données examinées, qu'ils considèrent comme exploratoires et descriptives. Bien que le concept d'étude panier soit attrayant et que ce type de devis puisse être très utile pour évaluer l'efficacité de nouvelles molécules en présence de mutations ou de réarrangements rares, une méthodologie rigoureuse pour leur conception et leur réalisation doit être appliquée.

Le diagnostic moléculaire et la médecine de précision ont également été discutés. Certains cliniciens ont affirmé que le diagnostic moléculaire des cancers métastatiques était déficient au Québec et que la province était en retard comparativement au reste du Canada (Ontario et Colombie-Britannique notamment) et aux États-Unis. Ils sont convaincus que le diagnostic moléculaire deviendra un incontournable et que des structures nécessaires à son déploiement devraient être mises en place dès maintenant afin de traiter de façon optimale les patients atteints d'un cancer. Ces experts plaident pour un changement de culture dans le traitement des cancers, qui va bien au-delà du présent dossier sur le larotrectinib; cela concernerait toutes les molécules ciblant des mutations particulières.

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

L'INESSS a également reçu quelques lettres de cliniciens au cours de l'évaluation du larotrectinib.

L'une d'elles provient d'un endocrinologue. Ce dernier mentionne que plusieurs options sont disponibles pour traiter le cancer de la thyroïde et que celles-ci ont un taux de succès intéressant, d'environ 40 à 50 %. Elles comportent toutefois une toxicité non négligeable. Il est d'avis que la possibilité de déceler les patients porteurs de la fusion d'un gène NTRK ouvre la porte à un traitement hautement spécifique qu'est le larotrectinib, avec peu d'effets secondaires et des bénéfices potentiels.

Une autre lettre provient d'un neuro-oncologue pédiatrique. Il évoque que plus de 30 % des patients de moins de trois ans avec un gliome présentent une fusion NTRK. Jusqu'à présent, les avenues thérapeutiques étaient limitées puisque la radiothérapie ne peut être donnée et les autres approches thérapeutiques avec chimiothérapie standard sont soit très toxiques, soit inefficaces. Ce clinicien suit actuellement deux patients atteints d'un gliome de haut grade, qui reçoivent le larotrectinib dans le cadre d'une étude clinique, et dont un seul a été traité assez longtemps pour permettre une réponse complète au traitement.

Enfin, la dernière lettre provient d'un regroupement d'oncologues qui traitent majoritairement des tumeurs gastro-intestinales. Selon eux, le larotrectinib représente une amélioration significative pour certains types de cancers par rapport aux traitements actuellement disponibles, en raison de sa voie d'administration orale et de sa faible toxicité. Ils sont donc d'avis que pour les cancers du pancréas et les cholangiocarcinomes, le larotrectinib serait administré en première ou deuxième intention. Pour les autres cancers gastro-intestinaux tels que le carcinome hépatocellulaire, le larotrectinib deviendrait une option de traitement supplémentaire.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du larotrectinib, l'INESSS a reçu des lettres du *Sarcoma Cancer Foundation of Canada*, du Réseau canadien des survivants du cancer, de l'Association pulmonaire du Québec ainsi que de l'association *Colorectal Cancer Canada*. Les éléments mentionnés proviennent de ces correspondances.

Le *Sarcoma Cancer Foundation of Canada* mentionne que le sarcome est un cancer agressif et invasif qui affecte principalement les enfants et les jeunes adultes. Les traitements disponibles pour cette maladie sont les chimiothérapies, les thérapies ciblées et la chirurgie. Pour ceux qui sont admissibles à cette dernière, cela peut impliquer la perte d'un membre si la jambe ou le bras est affecté par le cancer. Quant aux chimiothérapies, elles provoquent des effets indésirables significatifs qui peuvent affecter la qualité de vie. La Fondation rapporte l'expérience de deux patients qui ont reçu le larotrectinib dans le cadre d'une étude clinique et de deux proches aidants. Ces patients souhaitaient un arrêt de la progression ainsi qu'une régression de leur tumeur et de ses symptômes. Le larotrectinib a dépassé leurs attentes; ils décrivent être passés d'un état de fin de vie à une rémission complète de la maladie, et ce, sans effet indésirable associé au traitement. Les proches aidants ont également noté, chez leurs proches traités au larotrectinib, un changement radical leur permettant d'espérer de longues années ensemble.

Le Réseau canadien des survivants du cancer a coopéré avec sept groupes de patients possédant une expérience des types de cancer reconnus comme étant les plus affectés par la fusion des gènes NTRK. À

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

la suite de la publication d'un sondage, ils ont reçu cinq réponses de patients ayant reçu le larotrectinib ainsi que celle d'un proche aidant. Deux de ces personnes étaient atteintes d'un cancer de la thyroïde et les trois autres de l'un des cancers suivants : cancer du poumon, carcinome sécrétoire de la glande parotide et carcinome des canaux salivaires. Le Réseau canadien mentionne que les symptômes et la condition générale de ces patients se sont améliorés grâce au larotrectinib. Quatre patients sur cinq ont remarqué un ralentissement de la progression de la maladie. Ces patients ont signalé divers effets indésirables associés à la prise du larotrectinib, notamment des symptômes de sevrage et des symptômes semblables à ceux de la grippe. Trois patients ont fait état d'une réduction marquée des effets secondaires en comparaison des traitements précédents. Les patients sont d'avis que la facilité d'utilisation est un avantage du larotrectinib. Le Réseau canadien rapporte aussi l'expérience d'un jeune adolescent de 12 ans atteint d'un cancer de la thyroïde. Ce patient a eu deux chirurgies et de la radiothérapie avant de recevoir le larotrectinib. En plus de réduire la taille de sa tumeur, sa qualité de vie, ainsi que celle de ses parents, s'est nettement améliorée. De plus, le seul effet indésirable qu'il a ressenti est une sensation de sevrage. L'administration orale de ce médicament a facilité la vie du jeune adolescent.

L'Association pulmonaire du Québec mentionne que l'objectif principal d'un traitement efficace et optimal du cancer du poumon est le soulagement des symptômes des patients et la réduction des effets secondaires. Actuellement, les chirurgies et les chimiothérapies épuisent considérablement les patients, autant physiquement que moralement. À cela s'ajoutent la perte des cheveux, les nausées et les vomissements, une très grande fatigue et un anéantissement total de la personne, et cela pendant des mois. L'arrivée du larotrectinib, offert en bout de course, apporte un dernier espoir à ceux qui ont tout tenté. Ceux qui ont reçu le larotrectinib notent une meilleure qualité de vie et une espérance de vie prolongée. Ils évoquent la disparition des symptômes de fatigue et de toux ainsi que les maux de dos après un mois d'utilisation. Puisque le médicament est administré oralement deux fois par jour, cela simplifie son usage par rapport à des traitements qui nécessitent une administration intraveineuse. L'Association note qu'il faut que les patients aient accès aux tests diagnostiques afin de dépister l'altération d'un gène NTRK.

Enfin, l'association *Colorectal Cancer Canada* s'est associée au *Canadian Cancer Survivor Network* afin de pouvoir discuter avec des patients qui ont reçu le larotrectinib. Six patients ont pu être joints. La majorité de ces patients semblent être ceux pris en compte par le Réseau canadien des survivants du cancer. Avant de recevoir le larotrectinib, cinq patients rapportent les symptômes suivants, associés au cancer : douleur, fatigue, incontinence, difficulté à respirer, céphalées, étourdissements et œdème. Les patients désiraient avoir accès à un médicament qui améliore leur qualité de vie tout en contrôlant la maladie. Le larotrectinib, qu'ils ont reçu dans le cadre d'une étude, leur a permis d'avoir une réponse cliniquement importante; certains ont même atteint une réponse complète. Tous les patients ont rapporté une amélioration de leurs symptômes. Les effets indésirables observés sont une augmentation des enzymes hépatiques, des acouphènes, une enflure aux chevilles, des symptômes de sevrage, de la fatigue, une sensibilité à la lumière et des symptômes semblables à ceux de la grippe. Toutefois, les patients considèrent ces effets tolérables et mineurs. De plus, ils ont apprécié la prise orale de ce traitement.

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

Perspective du citoyen

Au cours de l'évaluation du larotrectinib, une consultation citoyenne a été réalisée par l'INESSS en raison du caractère nouveau de ce traitement qui cible une mutation plutôt qu'un site tumoral, et du devis d'étude employé, étude de type panier. Cette consultation a été réalisée selon les méthodologies adoptées par l'Institut.

Un groupe de huit citoyens, présentant des expériences de vie et des perspectives diversifiées, ont reçu à l'avance un guide d'animation contenant des informations sur les grands aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Les échanges ont permis de dégager les constats qui suivent.

On a souligné le caractère « nouveau » de l'étude de type panier et demandé pourquoi il est urgent d'en faire une évaluation à des fins de remboursement public. Ils se sont demandé si l'efficacité du traitement est vraiment indépendante de la région du corps atteinte par la maladie. Ils se sont questionnés sur la fiabilité des résultats rapportés dans ce nouveau type d'étude, qui inclut des patients avec des tumeurs de différents organes, en raison, entre autres, du nombre limité de sujets, de l'absence de comparaison du médicament à l'étude avec les traitements utilisés présentement, et du manque d'information sur ses effets à long terme.

Malgré des résultats qui paraissent encourageants pour certains patients, les participants ont émis des préoccupations sur les effets bénéfiques et indésirables du traitement, de même que sur les grandes incertitudes des résultats, en particulier en ce qui concerne l'amélioration de la qualité de vie, aspect qui leur paraissait fondamental pour des patients en fin de vie. Ils étaient inquiets du fait qu'un traitement aux données jugées trop préliminaires, et encore au stade de la recherche à leurs yeux, puisse être introduit dès maintenant dans le système de santé et de services sociaux. Les citoyens craignaient que le RGAM ne devienne une façon de financer la recherche à même le budget de médicaments, ce qu'ils ne considéraient pas comme une bonne option.

L'idée de cibler une mutation spécifique chez des patients, et ainsi de mieux adapter leur traitement, a été perçue comme intéressante, mais a aussi soulevé des préoccupations. Les citoyens se sont inquiétés que les patients comprennent mal leur maladie, définie par une mutation génétique, de même que les options de traitements, leurs bénéfices réels et les incertitudes associées. Ils ont souligné l'importance d'accompagner ces patients. Ils ont soulevé que la médiatisation actuelle de ce type de traitement, appelé médecine de précision, pourrait simplifier des enjeux complexes et conduire à des promesses susceptibles de donner de faux espoirs chez les patients. De plus, certains patients atteints d'un cancer pourraient avoir de grandes attentes envers ce traitement, alors que leur chance d'en profiter est peut-être minime si leur tumeur fait partie d'un type dans lequel la mutation est très rare, et qu'il faut en tester beaucoup pour dépister très peu de cas.

D'autre part, l'indication de Santé Canada étant imprécise et sujette à interprétation sur l'identification des patients admissibles au médicament (pour lesquels il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes), les citoyens craignent un dérapage et une utilisation dans une population beaucoup plus large, malgré les incertitudes concernant les bénéfices. Ils étaient préoccupés par la dénomination de « maladie rare » sur la base d'une mutation génétique, alors que les cancers du poumon et du sein, par exemple, ne sont pas rares, et inquiets du fait que cela puisse justifier notamment une rigueur moins grande des études et des exigences moins rigoureuses dans le processus d'approbation.

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

Ils ont exprimé des craintes relatives au manque d'équité, qui pourrait être grandissant, dans les services offerts, à la fois envers les patients atteints de cancer (ceux qui ont une mutation par rapport à ceux qui n'en ont pas) et ceux nécessitant d'autres types de services, tels les soins palliatifs. Ils ont aussi exprimé des inquiétudes sur l'équité envers l'ensemble de la population, dans un contexte social où la mort est difficile à accepter, et souligné l'importance de distribuer les ressources de façon juste entre les patients atteints de cancer et ceux atteints d'autres maladies. Bien que peu de patients soient ciblés pour chaque traitement visant une mutation spécifique, le développement de plusieurs traitements de ce type pourrait, à terme, concerner un grand nombre de personnes. De plus, la détection, chez un patient, de plusieurs gènes différents pouvant mener à des traitements combinés ou consécutifs a soulevé des questionnements sur la faisabilité clinique (prioriser les mutations à traiter plutôt qu'en traiter plusieurs à la fois). Ils ont questionné la capacité d'intégrer ce type de développement thérapeutique à venir dans le système de santé public québécois, et le risque d'accroissement des iniquités associées.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du larotrectinib pour le traitement des tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène NTRK n'est pas démontrée.

Motifs de la position unanime

- L'existence d'un nouveau paradigme voulant que l'altération génomique et non le type de tumeur soit prédictive de la réponse à une thérapie ciblée est reconnue et acceptée. Toutefois, cela ne doit pas se faire aux dépens de la rigueur méthodologique. En conséquence, celle-ci ne doit pas être diminuée ou compromise pour démontrer l'efficacité d'un nouveau traitement.
- Le recours à une étude de type panier bien conçue méthodologiquement, au plan statistique rigoureux et au nombre suffisamment élevé de patients par cohorte suivis sur une longue période, pourrait être acceptable pour démontrer l'efficacité d'un traitement ciblant la fusion d'un gène NTRK en raison de la rareté de cette altération génomique. Toutefois, l'amalgame des données issues des études LOXO TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE ne correspond pas à ce type de devis.
- Les données analysées sont de très faible niveau de preuve, en raison notamment du devis utilisé, du petit nombre de sujets et de leur hétérogénéité, de la faible représentativité de certains types de tumeurs, de l'absence de groupe comparateur et du suivi relativement court; les risques de biais, notamment de sélection, sont très élevés. De plus, l'analyse regroupée comporte des failles méthodologiques jugées majeures. En conséquence, les résultats d'efficacité sont très incertains et incitent à une grande prudence. Les données sont considérées comme exploratoires et génératrices d'hypothèses.
- Bien que les résultats semblent prometteurs et que les taux de réponse objective soient somme toute impressionnants, surtout en ce qui a trait aux sarcomes des tissus mous, au fibrosarcome infantile et au cancer des glandes salivaires, l'ampleur du bénéfice est très incertaine, notamment du fait de la petite taille des échantillons, de l'exclusion 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).

justification satisfaisante de patients et de la très grande hétérogénéité de la population, d'autant plus en l'absence de traitements comparateurs et dans l'ignorance du pronostic des patients atteints d'une tumeur NTRK positive.

- Les analyses de sous-groupes indiquent une très grande variabilité de la réponse selon le type tumoral, allant de 0 %, par exemple pour le cancer du pancréas, jusqu'à 100 % pour le fibrosarcome infantile. Bien que les protéines de fusion TRK semblent être des oncogènes pilotes, les données examinées ne permettent pas d'établir que le larotrectinib entraîne un bénéfice clinique sur tous les types de cancer. Par conséquent, il est difficile de statuer sur le caractère agnostique du biomarqueur.
- Le nombre de patients est insuffisant pour tirer des conclusions séparées concernant chacun des types de cancers.
- Même si les taux de réponse sont impressionnants pour certains types de cancer, la grande faiblesse de la preuve ne permet pas de justifier une reconnaissance de la valeur thérapeutique par site tumoral.
- Les analyses de survie sont difficiles à interpréter, en raison des limites méthodologiques liées au regroupement de données de survie provenant de différents sites tumoraux aux pronostics hétérogènes, et du fait que les résultats pourraient totalement dépendre de la composition de la cohorte en termes de types de cancer.
- Les données d'innocuité sont incertaines, mais la toxicité du traitement semble acceptable.
- Les données de qualité de vie sont parcellaires et exploratoires. Elles ne peuvent donc appuyer les résultats d'efficacité.
- Le besoin de santé est important pour certains types de cancers tels que le sarcome des tissus mous, le fibrosarcome infantile et le cancer des glandes salivaires, pour lesquels peu de traitements avérés efficaces sont disponibles, mais les données évaluées ne permettent pas d'affirmer que le larotrectinib comblerait ce besoin.
- Les données soumises pour évaluer l'efficacité du larotrectinib sont insuffisantes pour reconnaître sa valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S.** NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 2016;1(2):e000023.
- **Beckman RA, Antonijevic Z, Kalamegham R, et coll.** Adaptive Design for a Confirmatory Basket Trial in Multiple Tumor Types Based on a Putative Predictive Biomarker. *Clin Pharmacol Ther* 2016;100(6):617-25.
- **Cecchini M, Rubin EH, Blumenthal GM, et coll.** Challenges with Novel Clinical Trial Designs: Master Protocols. *Clin Cancer Res* 2019;25(7):2049-57.
- **Chu Y, Yuan Y.** A bayesian basket trial design using a calibrated bayesian hierarchical model. *Clin Trials* 2018;15(2):149-58.
- **Cocco E, Scaltriti M et Drilon A.** NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(12):731-47.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer:** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2019.
- **Cunanan KM, Gonen M, Shen R, et coll.** Basket Trials in Oncology: A Trade-Off Between Complexity and Efficiency. *J Clin Oncol* 2017;35(3):271-73.
- **Cunanan KM, Iasonos A, Shen R, et coll.** An efficient basket trial design. *Stat Med* 2017; 36(10): 1568-79.
- **Damjanov I, Skenderi F, Vranic S.** Mammary analogue secretory carcinoma (MASC) of the salivary gland: a new tumor entity. *Bosn J Basic Med Sci* 2016;16(3):237-8.

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

- **Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et coll.** Efficacy of larotrectinib in TRK fusion–positive cancers in adults and children. *N Eng J Med* 2018;378(8):731-9.
- **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.
- **Food and drug administration (FDA)**, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Vitrakvi (NDA 210710). Multi-discipline review. Émis le 26 novembre 2018. 229 p. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210861Orig1s000_211710Orig1s000MultidisciplineR.pdf
- **Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, et coll.** Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32(1):147-53.
- **Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et coll.** Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 2019;30(2):325-31.
- **Hung YP, Fletcher CDM, Hornick JL.** Evaluation of pan-TRK immunohistochemistry in infantile fibrosarcoma, lipofibromatosis-like neural tumour and histological mimics. *Histopathology* 2018;73(4):634-44.
- **Janiud P, Serghioua S, Ioannidis JPA.** New clinical trial designs in the era of precision medicine: An overview of definitions, strengths, weaknesses, and current use in oncology. *Cancer Treat Rev* 2019; 73:20-30.
- **Korn EL, Freidlin B.** Adaptive clinical trials: advantages and disadvantages of various adaptive design elements. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109: 1-6.
- **Kummar S, Mascarenhas L, Geoerger B, et coll.** Patient-reported outcomes from two global multicenter clinical trials of children and adults with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion cancer receiving larotrectinib. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2019; 31 mai au 4 juin, Chicago, États-Unis.
- **Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et coll.** Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(5):705-14.
- **Laetsch TW, Hawkins DS.** Larotrectinib for the treatment of TRK fusion solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019;19(1):1-10.
- **Lange AM, Lo HW.** Inhibiting TRK proteins in clinical cancer therapy. *Cancers (Basel)* 2018;10(4):105.
- **Lassen U, Albert CM, Kummar S, et coll.** Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach. Présentation orale au congrès annuel de l'European Society of Medical Oncology (ESMO), 2018; 19 au 23 octobre, Munich, Allemagne.
- **Okamura R, Boichard A, Kato S, et coll.** Analysis of *NTRK* alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018.
- **Saad ED, Paoletti X, Burzykowski T, et coll.** Precision medicine needs randomized clinical trials. *Nat Publ Group* 2017;14:317-23.

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

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Précisions/listes/conditions
AZC	Lynparza	olaparib	Co.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
AZC	Lynparza	olaparib	Co.	150 mg	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
BAYER	Vitrakvi	larotrectinib	Caps.	100 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
BAYER	Vitrakvi	larotrectinib	Caps.	25 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
BAYER	Vitrakvi	larotrectinib	Sol. Orale	20 mg/ml	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
LUNDBECK	Trintellix	vortioxétine (bromhydrate de)	Co.	10 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments
LUNDBECK	Trintellix	vortioxétine (bromhydrate de)	Co.	20 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments
LUNDBECK	Trintellix	vortioxétine (bromhydrate de)	Co.	5 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments
MEDEXUS	Cuvposa	glycopyrrolate	Sol. Orale	0,2 mg/ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
TEVA INNOV	Herzuma	trastuzumab	Pd. Perf I.V.	440 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
TEVA INNOV	Truxima	rituximab (LNH/LLC/PAR)	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (10 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments - Établissements Médicament d'exception
TEVA INNOV	Truxima	rituximab (LNH/LLC/PAR)	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (50 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments - Établissements Médicament d'exception
TEVA INNOV	Truxima	rituximab (PAR)	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (10 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
TEVA INNOV	Truxima	rituximab (PAR)	Sol. Perf. I.V.	10 mg/ml (50 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception

