

AVIS À LA MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS À LA MINISTRE EN NOVEMBRE 2019

**Date de transmission à la ministre de la Santé et des Services sociaux :
11 novembre 2019**

TABLE DES MATIÈRES

AIMOVIG ^{MC} — Migraine	4
IDHIFA ^{MC} — Leucémie myéloïde aigüe	22
ILUVIEN ^{MC} — Œdème maculaire diabétique	38
Ozurdex ^{MC}	50
NERLYNX ^{MC} — Cancer du sein précoce	51
VYVANSE ^{MC} — Trouble du déficit de l’attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)	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 au ministre le 11 novembre 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, professeure 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

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

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

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

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

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

Membres citoyens

M^{me} Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : chirurgie, hématologie oncologique, neurologie, oncologie, ophtalmologie, pédiatrie, 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.

AIMOVIG^{MC} — Migraine

Avis transmis à la ministre en novembre 2019

Marque de commerce : Aimovig

Dénomination commune : Érénumab

Fabricant : Novartis

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (stylo)

Teneurs : 70 mg/ml (1 ml) et 140 mg/ml (1 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'érénumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G2 (IgG2) qui se lie spécifiquement au récepteur du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP). Le CGRP est un neuropeptide vasodilatateur qui module les signaux nociceptifs associés à la migraine. Il s'administre une fois par mois par voie sous-cutanée et est indiqué « pour la prévention de la migraine chez l'adulte qui souffre de migraines au moins 4 jours par mois ». Il s'agit de la première évaluation d'Aimovig^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le diagnostic de la migraine repose sur les critères établis par l'International Headache Society (IHS 2018). Elle se définit comme une céphalée qui persiste pendant 4 à 72 heures, qui est accompagnée notamment de nausées, vomissements, photophobie ou phonophobie et d'au moins 2 symptômes parmi les suivants : atteinte unilatérale, qualité pulsatile, douleur d'intensité modérée à sévère, aggravation lors d'activité physique. Un diagnostic de migraine est posé après cinq épisodes. La migraine chronique se définit par la présence de céphalées au moins 15 jours par mois pendant plus de 3 mois, dont au moins 8 jours de migraine. La migraine épisodique est considérée en présence de moins de 15 jours par mois de céphalées.

Selon les données canadiennes les plus récentes, 8,4 % de la population serait atteinte de migraine tandis qu'au Québec, cette proportion serait plutôt de 6,8 % (Ramage-Morin 2014). La prévalence de la migraine chronique au Canada n'est pas rapportée, mais la prévalence mondiale varierait de 1,4 à 2,2 % (Natoli 2010). De plus, chaque année, 2,5 % des patients migraineux développeraient la migraine chronique et les femmes et les adultes d'âge moyen en sont les plus souvent touchés (Buse 2012).

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

De nombreux médicaments inscrits sur les listes peuvent être utilisés afin de prévenir la migraine, notamment certains anticonvulsivants, antidépresseurs et antihypertenseurs. Toutefois, à l'exception du topiramate (Topamax^{MC} et versions génériques), du propranolol (Inderal^{MC} et versions génériques) et du timolol (versions génériques), ces médicaments n'ont pas l'indication de Santé Canada pour traiter cette condition. Les traitements usuels sont, entre autres, l'amitriptyline (Elavil^{MC} et versions génériques), le topiramate, le propranolol et le divalproex de sodium (Epival^{MC} et versions génériques). Selon les lignes directrices canadiennes, le topiramate, le propranolol, le métoprolol et l'amitriptyline auraient le niveau de preuve le plus élevé pour le traitement prophylactique de la migraine épisodique (Pringsheim 2012). Le topiramate est le traitement pharmacologique ayant la meilleure évidence clinique en migraine chronique et les autres traitements ont des données limitées, leur utilisation est basée sur leur efficacité prophylactique de la migraine épisodique (Pringsheim 2012). Toutefois, l'efficacité de ces médicaments demeure modeste, leur usage est souvent accompagné d'effets indésirables et la majorité des patients continuent à avoir des crises de migraine malgré un usage adéquat. Par conséquent, le taux d'adhésion aux médicaments prophylactiques est relativement faible. Une étude menée sur des patients atteints de migraine chronique indique que moins d'un patient sur trois continue à prendre son médicament six mois après avoir commencé un traitement prophylactique (Hepp 2015). Les crises aiguës de migraine sont surtout traitées avec des analgésiques tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens et des médicaments spécifiques à la migraine tels les triptans. De façon paradoxale, une surconsommation de ces traitements est une cause fréquente de migraine chronique. Finalement, une recommandation favorable à l'ajout de l'onabotulinumtoxinA (Botox^{MC}) sur les listes a été transmise à la ministre en mai 2019 pour le traitement prophylactique des céphalées chez des patients atteints de migraine chronique qui sont réfractaires aux autres traitements prophylactiques.

Besoin de santé

La migraine est un désordre neurologique incapacitant et serait l'une des principales causes mondiales d'invalidité. Les patients atteints de migraine vivent dans la douleur et l'angoisse, ce qui limite leur capacité à effectuer des activités ou à travailler et mène ainsi à l'isolement social ainsi qu'à une mauvaise qualité de vie. L'utilisation des traitements préventifs actuels est basée principalement sur d'anciennes études de faible envergure qui incluaient, surtout, des patients atteints de migraine épisodique. Ces études semblent indiquer une efficacité modeste. La présence d'effets indésirables et le manque d'efficacité limitent l'adhésion thérapeutique. Des médicaments efficaces, bien tolérés et dont l'usage est appuyé par des études cliniques de bonne qualité méthodologique, sont nécessaires afin de combler ce besoin de santé considéré comme important.

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études 295 (Tepper 2017) et STRIVE (Goadsby 2017), avec leurs analyses respectives de sous-groupes (Ashina 2018 et Goadsby 2019), ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Il en va de même pour les études ARISE (Dodick 2018) et LIBERTY (Reuter 2018). Par ailleurs, les données à long terme d'une étude à devis ouvert ont également été considérées (Ashina 2019).

Utilisation de l'érénumab en cas de migraine chronique (Étude 295)

L'étude 295 est un essai de phase II, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 12 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'érénumab à celles d'un placebo sur 667 sujets atteints de migraine chronique, selon les critères diagnostics établis par l'IHS. 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).
--

patients ayant eu recours à un traitement prophylactique dans les deux mois précédant l'étude ont été exclus. L'utilisation de médicaments pour soulager la douleur aiguë, tels les triptans, était permise pendant l'étude. Les sujets ont été répartis pour recevoir, selon un ratio 3:2:2, un placebo, l'érénumab 70 ou 140 mg administrés par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines. La dose de 140 mg a été administrée à l'aide de 2 seringues de 70 mg dans l'étude. Il importe de mentionner que la dose de 140 mg est toutefois commercialisée. Une étude non publiée de biodisponibilité comparative (étude 20160349) a démontré la bioéquivalence d'une dose de 140 mg d'érénumab, qu'elle soit administrée par voie sous-cutanée à l'aide de 2 injections d'érénumab à 70 mg (2 X 70 mg/mL) ou d'une injection de 140 mg (1 x 140 mg/ml) (Novartis 2019).

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du nombre mensuel de jours de migraine à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales. Les principaux résultats, selon une analyse sur la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant. Il y a eu ajustement pour la multiplicité des analyses pour les paramètres d'évaluation secondaires.

Principaux résultats à 12 semaines de l'étude 295 (Tepper 2017)

Paramètre d'évaluation	Placebo n = 281	Érénumab 70 mg n = 188	Érénumab 140 mg n = 178
Nombre de jours de migraine ^a Différence c. placebo	-4,2	-6,6 -2,5 (p < 0,0001)	-6,6 -2,5 (p < 0,0001)
Taux de réponse ^b RC	23 %	40 % 2,2 (p = 0,0001)	41 % 2,3 (p < 0,0001)
Nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux ^a Différence c. placebo	-1,6	-3,5 -1,9 (p < 0,0001)	-4,1 -2,6 (p < 0,0001)
Nombre d'heures de migraine ^a Différence c. placebo	-55,2	-64,8 -9,5 (p = 0,2833)	-74,5 -19,3 (p = 0,0296)

c. : Contre ; RC : Rapport de cotes.

a Variations moyennes durant la période de 28 jours prenant fin à la 12^e semaine de l'étude, comparativement aux valeurs obtenues durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude. Résultat exprimé en moyenne de moindre carré.

b Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraines dans la période de 28 jours prenant fin à la 12^e semaine, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude.

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

- Les résultats de l'étude 295 sont soutenus par un devis méthodologique de bonne qualité, bien qu'il s'agisse d'une étude de phase II.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées et ceux-ci sont globalement bien répartis entre les groupes. Les sujets sont âgés de 42 ans en moyenne, 83 % sont de sexe féminin et ont en moyenne 18 jours de migraines par période de 28 jours. Il y a 41,4 % des personnes admises qui surconsommant des antimigraineux et, selon les experts, il est difficile de sevrer les patients de ces médicaments avant le passage à un traitement prophylactique. Leur inclusion dans l'étude reflète le contexte clinique actuel.
- On rapporte qu'environ 26 % de la population à l'étude n'a pas fait l'essai d'un traitement prophylactique, ce qui diffère de la pratique clinique réelle. La majorité (67,9 %) des patients ont eu au moins un échec thérapeutique et 49 % des patients ont rapporté avoir eu au moins deux

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

échecs antérieurs. Près de la moitié des patients avait essayé le topiramate au préalable et le quart, l'onabotulinumtoxinA.

- En général, la population étudiée est représentative de celle qui est traitée au Québec.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat puisqu'il s'agit d'une étude de phase II. Toutefois, une comparaison directe avec un traitement actif aurait permis de positionner l'érénumab dans l'arsenal thérapeutique de la migraine chronique.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent et son utilisation dans les études cliniques est préconisée par l'IHS (Tassorelli 2018).

Les résultats obtenus à 12 semaines montrent que l'érénumab réduit davantage le nombre mensuel de jours de migraine qu'un placebo. La différence de 2,5 jours en faveur des deux doses d'érénumab est considérée comme cliniquement significative, selon les experts consultés. De plus, un effet placebo considéré comme non négligeable est présent dans cette étude. De surcroît, les études effectuées avec le topiramate et l'onabotulinumtoxinA contre placebo rapportent des résultats similaires et une différence d'un jour de céphalée par période de 28 jours entre deux groupes est considérée comme le seuil de pertinence clinique en migraine chronique (Dodick 2015).

En ce qui concerne le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de 50 % du nombre mensuel de jours de migraine, on observe, entre les traitements, une différence absolue de 17 et 18 % en faveur de l'érénumab 70 mg et 140 mg, de façon respective. Selon les experts consultés, il s'agit d'un paramètre d'évaluation pertinent et la proportion de patients atteignant ce niveau d'amélioration avec l'érénumab est considérée comme cliniquement significative. De plus, l'érénumab aux doses de 70 et 140 mg a permis de diminuer le nombre de jours d'utilisation d'antimigraigneux de façon significative comparativement au placebo. Des analyses préspecifiées montrent que l'érénumab est efficace notamment pour réduire le nombre mensuel de jours de migraine dans le sous-groupe de patients ayant au moins deux échecs thérapeutiques antérieurs (Ashina 2018). Toutefois, l'étude n'a pas évalué formellement l'effet du traitement sur la qualité de vie, ce qui constitue une limite importante. Finalement, aucune comparaison n'a été effectuée entre les doses d'érénumab.

Utilisation de l'érénumab en cas de migraine épisodique

Études STRIVE et ARISE

Les études STRIVE et ARISE sont des essais multicentriques de méthodologie similaire. Il s'agit d'essais de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés avec un placebo. Ils ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'érénumab à celles d'un placebo pour le traitement prophylactique de la migraine épisodique. Les études STRIVE et ARISE regroupent respectivement 955 et 577 patients ayant entre 4 et 15 jours de migraine par mois. Dans l'étude STRIVE, ceux-ci reçoivent l'érénumab 70 mg, 140 mg (2 injections de 70 mg) ou un placebo, administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines sur une durée de 24 semaines. En revanche, l'étude ARISE est d'une durée de 12 semaines et les patients de cet essai ont été répartis pour recevoir soit l'érénumab 70 mg ou un placebo administrés par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du nombre mensuel de jours de migraines à la fin de l'étude par rapport aux valeurs initiales. Les principaux résultats, selon une analyse sur une population en intention de traitement modifiée, sont présentés dans le tableau suivant. Il y a eu ajustement pour la multiplicité des analyses pour les paramètres d'évaluation secondaire.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 des études STRIVE (Goadsby 2017) et ARISE (Dodick 2018)

Paramètre d'évaluation	STRIVE			ARISE	
	Placebo n = 316	Érénumab 70 mg n = 312	Érénumab 140 mg n = 318	Placebo n = 288	Érénumab 70 mg n = 282
Nombre de jours de migraine ^a Différence c. placebo	-1,8	-3,2 -1,4 (p < 0,001)	-3,7 -1,9 (p < 0,001)	-1,8	-2,9 -1 (p < 0,001)
Taux de réponse ^b RC	26,6 %	43,3 % 2,13 (p < 0,001)	50 % 2,81 (p < 0,001)	29,5 %	39,7 % 1,59 (p = 0,010)
Nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux ^a Différence c. placebo	-0,2	-1,1 -0,9 (p < 0,001)	-1,6 -1,4 (p < 0,001)	-0,6	-1,2 -0,6 (p = 0,002)
Score MPFID-EA ^c Différence c. placebo	-3,3	-5,5 -2,2 (p < 0,001)	-5,9 -2,6 (p < 0,001)	35,8 %	40,4 % 1,22 ^d (p = 0,26)
Score MPFID-PI ^e Différence c. placebo	-2,4	-4,2 -1,9 (p < 0,001)	-4,8 -2,4 (p < 0,001)	27,1 %	33,0 % 1,33 ^d (p = 0,13)

c : Contre ; EA : *Everyday-activities domain*; MPFID : *Migraine Physical Function Impact Diary*; PI : *Physical-impairment domain*;
RC : Rapport de cotes.

- a Variation mensuelle moyenne durant la période de 3 mois prenant fin à la 24^e semaine de l'étude pour l'étude STRIVE, comparativement aux valeurs obtenues durant la période d'observation de 1 mois. Variations moyennes durant la période de 28 jours prenant fin à la 12^e semaine de l'étude pour l'étude ARISE, comparativement aux valeurs obtenues durant la période d'observation de 28 jours.
- b Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraines dans la période de 3 mois prenant fin à la 24^e semaine, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude STRIVE. Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraines au cours de la période de 28 jours prenant fin à la 12^e semaine, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude ARISE.
- c Pour l'étude STRIVE, variation moyenne du score MPFID-EA obtenu dans la période de 3 mois prenant fin à la 24^e semaine de l'étude, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude. Pour l'étude ARISE, proportion de patients ayant obtenu une diminution du score MPFID-EA d'au moins 5 points au cours de la période de 28 jours prenant fin à la 12^e semaine de l'étude, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude. Le domaine EA de l'échelle validée MPFID consiste en 7 items qui mesurent l'impact des migraines sur les activités quotidiennes. Le score s'échelonne de 0 à 100 et un score plus élevé indique une atteinte plus sévère.
- d Rapport de cotes.
- e Pour l'étude STRIVE, variation moyenne du score MPFID-PI obtenu dans la période de 3 mois prenant fin à la 24^e semaine de l'étude, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude. Pour l'étude ARISE, proportion de patients ayant obtenu une diminution du score MPFID-PI d'au moins 5 points au cours de la période de 28 jours prenant fin à la 12^e semaine de l'étude, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude. Le domaine PI de l'échelle validée MPFID consiste en 5 items qui mesurent l'impact des migraines sur l'incapacité physique. Le score s'échelonne de 0 à 100 et un score plus élevé indique une atteinte plus sévère.

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

- Les résultats des études STRIVE et ARISE sont soutenus par un devis méthodologique de bonne qualité. La répartition aléatoire est adéquate, la population étant comparable entre les groupes.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées et similaires à celles des patients de l'étude 295, mis à part un nombre plus faible de jours de migraine par période de 28 jours (8 jours comparativement à 18). Les patients qui surconsomment des antimigraineux sont exclus de ces études, ce qui diffère de l'étude 295 et n'est pas représentatif du contexte clinique actuel.

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

- Plus de la moitié de la population étudiée n'a pas fait l'essai d'un traitement prophylactique, ce qui diffère de la pratique clinique réelle. L'utilisation d'un traitement prophylactique était toutefois permise durant ces études. Peu de patients ont été traités en concomitance avec un autre médicament préventif, ce qui limite l'interprétation des données obtenues dans ce sous-groupe de patients.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui est traitée au Québec.
- Le choix du placebo comme comparateur est inadéquat puisque plusieurs traitements sont disponibles pour prévenir la migraine épisodique.
- Aucune comparaison n'a été effectuée entre les doses d'érénumab.

Les résultats obtenus à 24 semaines avec les doses de 70 et 140 mg dans l'étude STRIVE et à 12 semaines avec la dose de 70 mg dans l'étude ARISE montrent que l'érénumab réduit davantage le nombre mensuel de jours de migraine qu'un placebo. L'ampleur des différences de réponses entre l'érénumab et le placebo est considérée comme cliniquement significative, bien que modeste. En ce qui concerne le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de 50 % du nombre mensuel de jours de migraine dans l'étude STRIVE, on observe, entre les traitements, une différence absolue de 17 et 23 % en faveur de l'érénumab 70 et 140 mg, de façon respective, comparativement au placebo. Selon les experts consultés, il s'agit d'un paramètre d'évaluation pertinent et la proportion de patients atteignant ce niveau d'amélioration avec l'érénumab est considérée comme cliniquement significative. Toutefois, la différence de 10 % obtenue en faveur de l'érénumab 70 mg pour ce paramètre dans l'étude ARISE est considérée comme modeste bien que cliniquement significative, selon les experts consultés. De plus, l'érénumab 70 et 140 mg a permis de diminuer le nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux de façon significative, comparativement au placebo dans les deux études. Des analyses préséparées de l'étude STRIVE montrent que l'érénumab est efficace dans le sous-groupe de patients ayant eu au moins deux échecs thérapeutiques antérieurs (Goadsby 2019).

En ce qui concerne la qualité de vie, elle a été évaluée à l'aide d'une échelle validée, soit l'échelle *Migraine Physical Function Impact Diary* (MPFID). Toutefois, cette échelle a été développée dans le cadre du développement de l'érénumab et n'est pas utilisée en pratique. De plus, les différences minimales cliniquement significatives ne sont pas clairement établies (Kawata 2017a et 2017b, Hareendran 2017). Ainsi, il est difficile d'apprécier les résultats obtenus dans les études STRIVE et ARISE pour ce paramètre d'évaluation. Dans l'étude ARISE, une diminution du score d'au moins 5 points à la fin de l'étude par rapport à la valeur initiale a été considérée comme étant le seuil de pertinence clinique. L'étude n'a pu démontrer de différence significative entre la proportion de patients de chaque groupe atteignant ce seuil.

Étude LIBERTY

L'étude LIBERTY est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 12 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'érénumab à celles d'un placebo. Les 246 sujets admis sont atteints de migraine épisodique et ont eu un échec thérapeutique ou une intolérance à 2 à 4 agents prophylactiques. Ces patients reçoivent l'érénumab 140 mg (2 injections de 70 mg) ou un placebo, administrés par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre mensuel des jours de migraine à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 principaux résultats selon l'ensemble d'analyse intégrale (*full analysis set*) sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats à 12 semaines de l'étude LIBERTY (Reuter 2018)

Paramètre d'évaluation	Placebo n = 124	Érénumab 140 mg n = 119	RC valeur p
Taux de réponse ^a	14 %	30 %	2,7 p = 0,002

RC : Rapport de cotes.

a Pourcentage de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraines dans la période de 28 jours prenant fin à la 12^e semaine, par rapport à la valeur obtenue durant la période d'observation de 28 jours qui a précédé l'étude.

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

- Les résultats de l'étude LIBERTY sont soutenus par un devis méthodologique de bonne qualité.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées et ceux-ci sont globalement bien répartis entre les groupes. Les sujets sont âgés de 44 ans en moyenne, 81 % sont de sexe féminin et ont en moyenne 9 jours de migraines par période de 28 jours. Il y a 70 % des patients qui ont entre 8 et 14 jours de migraines par mois et 30 % qui ont entre 4 et 7 jours de migraines par mois.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui est traitée au Québec.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat puisque les patients admis ont tous eu de deux à quatre échecs thérapeutiques antérieurs. Selon les experts consultés, plusieurs patients décident de ne plus recevoir de traitement prophylactique suivant ce nombre d'échecs thérapeutiques, bien que plusieurs alternatives soient disponibles.
- Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses effectuées, ce qui limite l'interprétation des paramètres d'évaluation secondaires.
- La dose de 70 mg d'érénumab n'a pas été évaluée, ce qui limite l'applicabilité des résultats de l'étude à cette teneur.

Les résultats obtenus à 12 semaines montrent qu'une proportion significativement plus élevée de patients traités par l'érénumab 140 mg a obtenu une réduction de 50 % du nombre mensuel de jours de migraine (30 % contre 14 %). De plus, il y a une différence de 1,6 jour en faveur de l'érénumab en ce qui concerne la diminution du nombre mensuel de jours de migraines à 12 semaines, comparativement au placebo. Ce paramètre est toutefois exploratoire, ce qui limite son interprétation. Finalement, la qualité de vie a été évaluée à l'aide de l'échelle MPFID (comme dans les études STRIVE et ARISE). Toutefois, elle est considérée comme un paramètre exploratoire dans l'étude LIBERTY, vu l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses des paramètres d'évaluation secondaires.

Innocuité

En ce qui concerne l'innocuité, 39 % des patients traités par le placebo, 43,7 % par l'érénumab 70 mg et 46,8 % par l'érénumab 140 mg ont rapporté un effet indésirable dans l'étude 295. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés incluent la douleur au site d'injection, l'infection des voies respiratoires hautes, la nausée, la nasopharyngite, la constipation et les spasmes musculaires. Toutefois, chacun de ces effets est rapporté par moins de 5 % des patients traités par l'érénumab. Il y a eu peu d'effets indésirables graves. Seulement deux patients traités par l'érénumab 140 mg ont cessé le traitement à cause d'un effet indésirable, comparativement à 2 patients traités par le placebo et aucun

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

sujet traité par l'érénumab 70 mg. Il y a 11 patients qui ont développé des anticorps anti-érénumab avec l'érénumab 70 mg, comparativement à 3 patients recevant le traitement à la dose de 140 mg, toutefois sans activité neutralisante.

Un pourcentage plus élevé d'effets indésirables a été observé dans les études STRIVE, ARISE et LIBERTY, mais peu d'entre eux sont considérés comme graves et peu ont mené à l'arrêt du traitement. De plus, les profils d'innocuité rapportés dans ces études corroborent celles de l'étude 295.

Aucune différence n'a été observée entre l'érénumab et le placebo quant à la survenue d'effets indésirables cardiovasculaires et hépatiques dans les études 295, STRIVE, ARISE et LIBERTY. Il importe de mentionner que la suppression de l'effet vasodilatateur du CGRP pourrait, en théorie, augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Toutefois, les sujets ayant eu des événements cardiovasculaires récents ont été exclus des études pivots.

Les données d'innocuité issues d'une analyse intérimaire effectuée à trois ans d'une étude à devis ouvert d'une durée de cinq ans corroborent celles observées dans les études pivots (Ashina 2019).

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent également des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Selon les neurologues traitant des patients atteints de migraine, les traitements préventifs actuellement disponibles sont peu efficaces et sont souvent cessés à cause d'effets indésirables. En pratique, une minorité de patients maintient son traitement prophylactique après un an. Selon les cliniciens, les traitements prophylactiques auraient une efficacité similaire en migraine épisodique ou chronique, sauf l'onabotulinumtoxinA, qui est inefficace en migraine épisodique. Le choix du traitement se fait notamment en fonction des caractéristiques, comorbidités et préférences des patients. L'effet observé de ces traitements serait de l'ordre d'une diminution de 30 à 50 % du nombre mensuel de jours de migraine par rapport aux valeurs initiales. Les cliniciens sont d'avis que l'érénumab constitue une alternative aux traitements prophylactiques usuels. De surcroît, ils considèrent que l'absence de donnée comparative entre l'érénumab et les traitements prophylactiques usuels ferait qu'en pratique, son usage serait limité aux patients réfractaires à deux ou trois traitements prophylactiques oraux.

Cette perspective appuie notamment celle de deux consensus d'experts (AHS 2019, Sacco 2019). Les experts américains sont d'avis que l'utilisation des anticorps monoclonaux peut être envisagée, notamment chez des patients avec migraine chronique ou épisodique (8 à 14 jours de céphalées par mois ou 4 à 7 jours de céphalées par mois avec invalidité modérée) ayant eu au moins un échec thérapeutique à 2 traitements de fond ou un échec à l'onabotulinumtoxinA (AHS 2019). Ils considèrent qu'une réduction de 50 % du nombre de jours de céphalées par mois est une réponse favorable au traitement. Toutefois, ils mentionnent que les patients peuvent avoir des réponses variables au traitement et que l'intensité des migraines ainsi que le niveau d'invalidité doivent également être pris en compte. Les experts européens sont d'ailleurs d'avis que le coût des anticorps monoclonaux limiterait leur utilisation à des patients réfractaires aux traitements usuels (Sacco 2019).

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

Perspective du patient

L'INESSS a reçu les résultats de deux sondages effectués par deux associations de patients, soit Migraine Québec et Migraine Canada.

Le premier sondage a été effectué sur 597 patients canadiens, dont 65 % québécois, afin d'évaluer l'impact de la migraine sur la vie des patients. Les résultats de ce sondage indiquent que les migraines affectent significativement tous les aspects de la vie des patients qui en sont atteints, notamment les relations personnelles et familiales ainsi que leur vie professionnelle. De plus, 68 % des répondants ont cessé un traitement prophylactique en raison d'un effet indésirable et 15 % se sont présentés à l'urgence pour recevoir un traitement contre une crise persistante.

Le deuxième sondage a été réalisé sur 379 patients ayant reçu l'érénumab en traitement prophylactique de la migraine. Plus de la moitié (54 %) des patients proviennent du Québec et 61 % des répondants ont des attaques chroniques. Dans l'ensemble, les 379 patients qui utilisent déjà l'érénumab ont émis des commentaires très favorables à l'égard de ce traitement, rapportant un éventail de bienfaits, dont une diminution significative des jours de céphalées, une amélioration de leur qualité de vie et une diminution d'utilisation d'analgésiques. Les patients souhaitent par-dessus tout atténuer leur douleur, poursuivre leurs activités de la vie personnelle et professionnelle et améliorer leur qualité de vie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'érénumab est démontrée pour le traitement prophylactique de la migraine.

Motifs de la position majoritaire

- Les études cliniques pivots, jugées de bonne qualité méthodologique, ont démontré que l'érénumab est un traitement prophylactique efficace chez les personnes atteintes de migraine chronique et de migraine épisodique.
- Une proportion significative des patients des études cliniques a obtenu une diminution d'au moins 50 % des jours de migraine par mois par rapport aux valeurs initiales, ce qui représente un des principaux objectifs de traitement en pratique réelle.
- L'étude LIBERTY a démontré l'efficacité de l'érénumab chez des patients ayant eu deux à quatre échecs thérapeutiques.
- L'érénumab a un profil d'innocuité acceptable.
- Bien que plusieurs options thérapeutiques soient disponibles pour le traitement prophylactique de la migraine, leur efficacité est modeste, leur profil d'innocuité défavorable et leur taux d'adhésion plutôt faible. L'érénumab pourrait contribuer à combler une partie du besoin de santé considéré comme important.

Motifs de la position minoritaire

- L'érénumab est d'efficacité modeste pour ce qui est de réduire le nombre mensuel de jours de migraines, et ce, comparativement à un placebo.
- Une incertitude demeure quant à l'efficacité de l'érénumab pour améliorer la fonctionnalité et la qualité de vie des patients atteints de migraine.

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

- Près du quart des patients de l'étude 295 et près de la moitié des patients des études STRIVE et ARISE n'ont pas préalablement essayé un traitement prophylactique oral, ce qui ne reflète pas la pratique réelle.
- Une incertitude demeure quant à la dose optimale de l'érénumab, vu que les doses de 70 et 140 mg n'ont pas été comparées entre elles.
- Il est difficile de positionner l'érénumab dans l'arsenal thérapeutique de la migraine, vu le manque de données comparatives issues d'études de bonne qualité méthodologique.
- Une incertitude demeure quant à l'efficacité et à l'innocuité de l'érénumab à long terme.

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

Le prix de vente garanti de l'érénumab est de 532 \$ par stylo injecteur prérempli, tant pour la teneur de 70 mg/ml que pour celle de 140 mg/ml. Le coût de traitement annuel, à raison d'une administration par mois de 70 ou de 140 mg, est de 6 384 \$. Ce coût est supérieur à ceux des traitements usuels préventifs de la migraine, lesquels incluent notamment l'amitriptyline, le topiramate et le propranolol (18 à 355 \$).

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'érénumab comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement des adultes ayant au moins huit jours de migraine par mois et ayant eu deux échecs antérieurs, ce qui inclut des patients atteints de migraine chronique et un sous-groupe de patients atteints de migraine épisodique. Toutefois, l'INESSS considère que la valeur thérapeutique de l'érénumab est démontrée pour le traitement des adultes ayant au moins quatre jours de migraine par mois, et ce, indépendamment du nombre d'essais antérieurs de traitements prophylactiques. À cet effet, il ne considère pas que les soins de soutien constituent un comparateur adéquat. En effet, les patients atteints de migraine peuvent recevoir plusieurs agents actifs inscrits sur les listes comme traitement prophylactique. De plus, en raison de l'absence de données comparatives fiables entre l'érénumab et d'autres agents utilisés en prévention de la migraine, l'INESSS n'est pas en mesure de retenir l'étude de coût-utilité présentée par le fabricant.

Pour tenir compte des différences cliniques et économiques entre l'érénumab et ses principaux comparateurs pour le traitement prophylactique de la migraine, l'INESSS a réalisé une analyse coût-conséquences. Il retient pour comparateurs le topiramate et le propranolol, deux options de traitements indiquées pour la prévention de la migraine et fréquemment utilisées. L'INESSS retient également l'amitriptyline puisqu'il est également fréquemment utilisé, malgré l'absence d'une indication officielle de Santé Canada pour le traitement préventif de la migraine. L'analyse porte sur un horizon temporel d'un an et le calcul des coûts suppose une adhésion et une persistance de 100 % pour tous les traitements.

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

Analyse coût-conséquences comparant l'érénumab au topiramate, au propranolol ainsi qu'à l' amitriptyline pour le traitement prophylactique de la migraine (INESSS)

MÉDICAMENT	Érénumab (70 mg ou 140 mg par mois)	Topiramate (100 mg par jour)	Propranolol (80 mg deux fois par jour)	Amitriptyline (25 mg par jour)
Comorbidité pour laquelle le traitement présenterait un avantage	s. o.	Épilepsie, trouble bipolaire, surpoids	Hypertension, angine	Dépression, insomnie
DONNÉES CLINIQUES				
Nombre de jours de migraine	Impossibilité de statuer sur l'efficacité différentielle			
Taux de réponse				
Nombre de jours d'utilisation d'antimigraineux				
Profil d'innocuité	Profil présumé favorable avec l'érénumab			
Qualité de vie	Impossibilité de statuer sur la qualité de vie différentielle			
Modalité d'administration	Injection sous-cutanée mensuelle à l'aide d'un auto-injecteur	Prise orale quotidienne	Prise orale quotidienne	Prise orale quotidienne
	Aucun avantage net octroyé à l'une ou l'autre de ces options			
DONNÉES ÉCONOMIQUES				
Utilisation d'autres ressources médicales	Impossibilité de statuer sur l'utilisation différentielle			
Coût annuel théorique moyen d'acquisition du médicament	6 384 \$	355 \$	37 \$	29 \$
Coût annuel total moyen ^a	6 907 \$	495 \$	156 \$	148 \$
	Coûts plus importants avec l'érénumab			
Coûts indirects	Impossibilité de statuer sur les coûts indirects différentiels			

s. o. : Sans objet.

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

Bien que cette analyse ne tienne pas compte de tous les traitements prophylactiques possibles de la migraine, l'INESSS estime que leur inclusion n'aurait pas influencé ses conclusions. Il émet donc les constats suivants :

- En absence de données à cet effet, l'INESSS ne peut conclure sur l'efficacité et l'innocuité de l'érénumab en comparaison des autres traitements.
- Pour ce qui est de ses modalités d'administration, l'érénumab est injecté mensuellement de façon sous-cutanée à l'aide d'un stylo auto-injecteur par le patient. Certains patients pourraient préférer une injection mensuelle à la prise quotidienne de comprimés, et inversement. Cela étant, aucun avantage net n'est octroyé à l'un ou l'autre de ces traitements.

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

- Le coût annuel de l'érénumab (6 907 \$) est nettement supérieur (minimalement 13,9 fois plus élevé) à celui des traitements comparateurs (148 \$ à 495 \$).

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

La migraine entraîne un fardeau pour la personne qui en est atteinte et pour son entourage. La maladie peut contraindre les patients à restreindre leurs activités, à abandonner leur emploi ou à demeurer à la maison. Ces limitations ont des répercussions sur leur qualité de vie et un impact sur leurs proches. L'érénumab pourrait augmenter les capacités et la productivité des patients atteints de migraine.

Les cliniciens, en accord avec les consensus d'experts, considèrent l'érénumab pour les patients atteints de migraine qui n'ont pas répondu à quelques traitements prophylactiques pris par voie orale. À la lumière de ces informations, en raison de son coût de traitement différentiel significatif et du nombre très important de patients atteints de plus de 4 jours de migraines par mois (estimation de 29 069 selon des hypothèses épidémiologiques), l'INESSS juge qu'il serait raisonnable de recommander l'essai de trois traitements prophylactiques oraux, dont l'usage est notamment basé sur un plus grand recul clinique.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'érénumab pour la prophylaxie de la migraine chez les patients ayant plus de huit jours de migraine par mois et ayant eu deux échecs à des traitements préventifs antérieurs. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des statistiques 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		
Nombre de patients ayant reçu un diagnostic de migraine et couverts par le RPAM ^a	■	123 151
Proportion de patients ayant 4 jours ou plus de migraine par mois	s. o.	37 %
Proportion de patients ayant 8 jours ou plus de migraine par mois	■ %	s. o.
Proportion de patients ayant fait l'essai d'au moins un traitement prophylactique	■ %	65 %
Proportion de patients ayant fait l'essai d'au moins 2 traitements prophylactiques	■ %	s. o.
Croissance annuelle des patients admissibles au traitement	■ %	6,5 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	31 372, 33 412 et 35 583
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'érénumab (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	20 %, 24 % et 30 %
Provenance des parts de marché		
OnabotulinumtoxinA	■ %	s. o.
Antihypertenseurs ^b	■ %	14,5 %
Antidépresseurs ^c	■ %	28,7 %
Topiramate	■ %	14,5 %
Bloqueurs des canaux calciques ^d	■ %	9,7 %
Autres traitements ^e	■ %	10,9 %
Absence de traitement	■ %	22,0 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût de traitement annuel moyen de l'érénumab	■ \$	6 907 \$
Coût de traitement annuel moyen des comparateurs		
OnabotulinumtoxinA	■ \$	s. o.
Antihypertenseurs ^b	■ \$	167 \$
Antidépresseurs ^c	■ \$	182 \$
Topiramate	■ \$	491 \$
Bloqueurs des canaux calciques ^d	■ \$	530 \$
Autres traitements ^e	■ \$	270 \$

RPAM : Régime public d'assurance médicaments.

- a Les analyses du fabricant tiennent compte d'une prévalence moyenne de ■ %, à laquelle s'applique implicitement un taux de diagnostic de ■ %. Pour sa part, l'INESSS estime la prévalence à 6,8 % et retient un taux de diagnostic de 50 %.
- b Les antihypertenseurs sont composés de l'aténolol, du nadolol, du propranolol, du métoprolol, du candésartan et du lisinopril, selon la répartition suggérée par le fabricant.
- c Les antidépresseurs sont composés de l'amitriptyline, de la nortriptyline et de la venlafaxine, selon la répartition suggérée par le fabricant.
- d Les bloqueurs des canaux calciques tiennent compte de la flunarizine et du vérapamil, selon la répartition suggérée par le fabricant.
- e Les autres traitements sont composés du divalproex sodique, de la gabapentine, de l'acide valproïque et du pizotifène, selon la répartition suggérée par le fabricant.

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

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

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

- Population admissible au traitement : L'INESSS a effectué un ensemble de modifications paramétriques et structurelles à l'analyse d'impact budgétaire pour tenir compte de la population chez laquelle une valeur thérapeutique lui a été reconnue. D'une part, l'INESSS considère approprié d'appliquer un taux de diagnostic comme facteur d'ajustement à la prévalence de la population, puisque les données sur lesquelles celle-ci repose sont dérivées de sondages qui surestimeraient vraisemblablement ce nombre. À cet effet, l'INESSS suppose dans son analyse que le taux de diagnostic de la migraine est d'environ 50 % (Scher 2019). D'autre part, il estime que la proportion des migraineux souffrant de quatre jours de migraines ou plus par mois se chiffrerait à environ 37 % (Lipton 2007). Selon l'avis d'experts, environ 65 % de ces patients seraient en attente d'un traitement prophylactique efficace pour diminuer la fréquence de leurs migraines. Dans l'ensemble, ces modifications ont un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Parts de marché de l'érénumab : Celles présumées par l'INESSS tiennent compte de l'avis d'experts selon lequel approximativement le tiers des patients seraient graduellement traités par l'érénumab à la troisième année suivant son inscription. De plus, ces parts de marché sont considérées comme intégrant l'attrition naturelle des patients non répondants. Cette modification a un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Parts de marché des traitements comparateurs : On s'attend à ce que la proportion de patients non traités soit inférieure à celle suggérée par le fabricant, puisque l'analyse de l'INESSS tient notamment compte des patients qui en sont à leur premier ou deuxième essai d'un traitement prophylactique. Cela fait que l'analyse doit tenir compte d'une plus petite proportion de patients ayant abandonné la prophylaxie de la migraine, indépendamment du nombre d'essais antérieurs. Cette modification a un effet à la baisse sur l'impact budgétaire.

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

- Provenance des parts de marché : Considérant que les traitements comparateurs sont utilisés pour plusieurs indications thérapeutiques et qu'ils sont inscrits dans la section régulière de la *Liste des médicaments*, l'INESSS ne peut se baser sur les données de facturation pour estimer leur usage relatif. En se fondant sur l'avis d'experts, il retient qu'une majorité est traitée à l'aide d'un antihypertenseur, d'un antidépresseur ou du topiramate. La provenance des parts de marché est jugée proportionnelle à la répartition actuellement estimée des comparateurs. En raison de l'importante différence de coût entre l'érénumab et ces traitements prophylactiques, une variation des parts de marché actuelles des prophylaxies aurait un effet marginal sur l'impact budgétaire.

Ainsi, selon ces hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 163 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de l'érénumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 10 675 patients seraient traités au cours de ces années.

Compte tenu du nombre important de patients à traiter, de l'importance de l'impact budgétaire et de l'avis des experts consultés réservant l'usage de l'érénumab après l'essai de quelques traitements prophylactiques oraux, l'INESSS a exploré l'impact budgétaire qui pourrait être associé à une inscription

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

auprès d'une population ayant fait l'essai de trois prophylaxies. Les modifications les plus importantes sont les suivantes :

- Population admissible au traitement : Le nombre de patients admissibles a été ajusté à la baisse, considérant que 28 % des patients atteints de quatre jours de migraines ou plus par mois font l'essai d'au moins trois traitements prophylactiques, selon l'avis d'expert. Cela diminue la taille de la population admissible à 8 798, 9 370 et 9 979 patients aux années 1,2 et 3, respectivement (au lieu de 31 372, 33 412 et 35 583).
- Parts de marché de l'éreñumab : L'INESSS considère que cette sous-population constitue plus spécifiquement celle pour laquelle l'éreñumab serait privilégié par les cliniciens. Après plusieurs essais, les autres options de traitement seraient moins acceptables pour les patients, ce qui amènerait un intérêt plus marqué pour ce médicament. Ainsi, suivant l'avis d'experts et en tenant également compte du fait que la taille de cette population est plus petite, elles ont été rehaussées à 35 %, 44 % et 55 % (au lieu de 20 %, 24 % et 30 %).

Impacts budgétaires de l'inscription d'Aimovig^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique des patients atteints d'au moins 4 jours de migraine ou plus par mois et ayant fait l'essai d'au moins 3 traitements prophylactiques (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	19 770 397 \$	26 319 342 \$	35 037 623 \$	81 127 362 \$
Nombre de personnes	3 097	4 123	5 488	5 488 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	20 257 869 \$	26 875 618 \$	35 673 485 \$	82 806 972 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			62 105 229 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			103 508 715 \$

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

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

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

d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché de l'éreñumab diminuées de 25 % (26 %, 33 % et 41 %).

e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché de l'éreñumab augmentées de 25 % (44 %, 55 % et 69 %).

Dans l'ensemble, ces modifications ont un effet à la baisse important sur l'impact budgétaire. Suivant l'inscription de l'éreñumab, l'incidence budgétaire nette sur le budget de la RAMQ associée au traitement de 5 488 patients s'élèverait plutôt à 82,8 M\$ sur trois ans.

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

L'inscription de l'éreñumab, dont le coût de traitement par personne est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 27,6 M\$ pour le traitement de 1 829 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

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

Coût d'opportunité lié à l'inscription de l'érénumab — exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 27 602 324 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement prophylactique par l'érénumab des patients souffrant de 4 jours de migraines ou plus par mois	6 516 \$ en coût additionnel moyen par patient	4 236 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 \$/heure	383 366 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 \$/place	401 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	368 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 \$/jour	115 491 jours

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 l'érénumab sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique de la migraine.

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

Motifs de la position unanime

- Les doses d'érénumab de 70 et 140 mg ont démontré leur efficacité contre le placebo pour le traitement prophylactique des migraines chez des adultes ayant au moins quatre jours de migraines par mois. Il n'existe toutefois aucune donnée comparant l'érénumab à d'autres traitements prophylactiques.
- L'érénumab présente un profil d'innocuité acceptable.
- L'érénumab représente une alternative aux traitements actuellement disponibles et pourrait contribuer à combler une partie du besoin de santé considéré comme important.
- L'érénumab est beaucoup plus coûteux que les autres traitements prophylactiques de la migraine. En absence de données comparatives, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer adéquatement l'efficacité de l'érénumab.
- Des coûts d'environ 82,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'érénumab pour le traitement des patients souffrant de quatre jours de migraines ou plus par mois et ayant fait l'essai de trois traitements prophylactiques.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'érénumab pour le traitement prophylactique de la migraine ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

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

- Advenant une entente d'inscription pour l'érenumab, l'indication reconnue proposée pour le traitement prophylactique des migraines serait la suivante :
 - ♦ Pour le traitement prophylactique des migraines chez les personnes ayant au moins quatre jours de migraine par mois et un diagnostic établi selon les critères de l'International Headache Society :
 - en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins trois médicaments prophylactiques appropriés, parmi lesquels au moins un antidépresseur tricyclique, un anticonvulsivant et un antihypertenseur.

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

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 6 mois.

Dans les demandes de poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois, par rapport à la valeur de base.

La durée maximale des autorisations subséquentes est de 12 mois.

- À partir de l'analyse, chaque baisse de 1 % du prix de l'érenumab diminue d'environ 864 006 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- L'INESSS a transmis à la ministre une recommandation d'inscription pour l'onabotulinumtoxinA sur les listes des médicaments en avril 2019 pour le traitement prophylactique de la migraine chronique, selon certaines conditions. La ministre ayant sursis à la décision d'inscription, son utilisation n'a pas été considérée dans les analyses du présent avis. Sa considération dans l'analyse aurait eu un effet à la baisse sur l'impact budgétaire estimé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et coll.** Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia* 2019;39(11):1455-64.
- **Ashina M, Tepper S, Brandes JL, et coll.** Efficacy and safety of erenumab (AMG 334) in chronic migraine patients with prior preventative treatment failure: a subgroup analysis of a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2018;38 (10):1611-21.
- **Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et coll.** Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic Factors: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012;52(10):1456-70.
- **Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et coll.** ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38(6):1026-37.
- **Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et coll.** Assessing clinically meaningful treatment effects in controlled trials: chronic migraine as an example. *J Pain* 2015; 16(2):164-75
- **Goadsby PJ, Paemeleire K, Broessner G, et coll.** Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in episodic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2019;39(7):817-26.

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

- **Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et coll.** A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017;377(22):2123-32.
- **Hareendran A, Mannix S, Skalicky A, et coll.** Development and exploration of the content validity of a patient-reported outcome measure to evaluate the impact of migraine—the migraine physical function impact diary (MPFID). *Health Qual Life Outcomes* 2017;15(1):224.
- **Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).** The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1–211.
- **Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et coll.** Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015;35(6):478-88.
- **Kawata AK, Hareendran A, Poon J-L, et coll.** Evaluating clinical meaningful within-subject change in functioning associated with migraine prevention using the migraine physical function impact diary (MPFID). Abstract no. PO-01-202. *Cephalalgia* 2017;37(1):344-5.
- **Kawata AK, Hsieh R, Bender R, et coll.** Psychometric Evaluation of a Novel Instrument Assessing the Impact of Migraine on Physical Functioning: The Migraine Physical Function Impact Diary. *Headache* 2017;57(9):1385-98.
- **Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et coll.** Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68(5):343-9
- **Natoli J, Manack A, Dean B, et coll.** Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia* 2010;30(5):599–609.
- **Novartis Pharma Canada Inc.** Monographie du produit Aimovig^{MC}. Révisé le 23 mai 2019. 58p. Disponible à : <https://www.novartis.ca/fr/nos-produits/pharmaceutique>
- **Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et coll.** Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39(2 Suppl 2):S1-59.
- **Ramage-Morin PL, Gilmour H.** Prevalence of migraine in the Canadian household population. *Health Rep* 2014;25(6):10-6.
- **Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et coll.** Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018;392(10,161):2280-7.
- **Scher AI, Wang SJ, Katsarava Z, et coll.** Epidemiology of migraine in men: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Cephalalgia* 2019;39 (2):296-305
- **Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, et coll.** Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2018;38(5):815-32.
- **Tepper S, Ashina M, Reuter U, et coll.** Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16(6):425-34.

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).

IDHIFA^{MC} – Leucémie myéloïde aigüe

Avis transmis à la ministre en novembre 2019

Marque de commerce : Idhifa

Dénomination commune : Énasidénib (mésylate d')

Fabricant : Celgene

Forme : Comprimé

Teneurs : 50 mg et 100 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 Idhifa^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe en rechute ou réfractaire (LMA R/R) avec mutation dans le gène *IDH2*.

À l'intention du public

L'énasidénib (Idhifa^{MC}) est un médicament utilisé pour traiter la leucémie myéloïde aigüe réfractaire ou récidivante (LMA R/R), un cancer de la moelle osseuse. La LMA est une maladie grave. Seulement le quart des patients vivent plus de cinq ans à la suite du diagnostic. Le pronostic est encore plus mauvais lorsque la maladie est réfractaire au traitement ou qu'elle récidive. Actuellement, les traitements administrés sont des chimiothérapies. La plupart des patients atteints de LMA ont un besoin en transfusion sanguine, en raison des effets de la maladie ou des traitements reçus.

L'énasidénib est un médicament qui s'administre par voie orale; il est destiné aux patients qui présentent une LMA R/R avec une mutation de l'enzyme appelée isocitrate déshydrogénase 2 (*IDH2*). Le pronostic de ces patients est pour l'instant inconnu.

L'évaluation de l'efficacité et des effets secondaires de l'énasidénib repose sur une étude non comparative. Les résultats suggèrent que l'énasidénib entraîne une régression du cancer chez près de 40 % des patients, dont la moitié a eu une rémission complète de sa maladie. Certains patients ont également vu leur besoin en transfusion sanguine diminuer. Bien que l'étude ne compare pas ce traitement aux autres chimiothérapies administrées à ce stade de la maladie, la durée de la réponse semble plus longue avec l'énasidénib. De plus, les effets secondaires semblent moins importants avec l'énasidénib qu'avec les chimiothérapies. En effet, certaines d'entre elles nécessitent une longue période d'hospitalisation en raison la toxicité importante associée. L'administration orale de l'énasidénib est aussi un avantage important par rapport aux chimiothérapies, qui s'administrent par voie intraveineuse. Aucun médicament n'est commercialisé spécifiquement pour les patients qui présentent une LMA R/R avec mutation *IDH2*. L'énasidénib viendrait combler un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie pour les patients avec une LMA présentant cette caractéristique.

Le coût d'un traitement avec l'énasidénib est très élevé. En l'absence de données cliniques comparatives, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la

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

qualité de vie) n'a pu être correctement évalué. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des trois prochaines années, son inscription entraînerait des dépenses d'environ 10 millions de dollars sur le budget de la RAMQ, pour le traitement de 60 patients.

L'INESSS est conscient de l'importance pour les patients d'augmenter leurs chances de rémissions, de réduire le plus possible leurs transfusions sanguines ou de contrôler la maladie et ses conséquences 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. Dans ce cas, puisque le coût du médicament est extrêmement élevé et qu'il ne peut évaluer le rapport entre son coût et son efficacité adéquatement, l'INESSS recommande à la ministre de ne pas inscrire l'énasidénib.

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'énasidénib est un inhibiteur des formes mutées de l'enzyme isocitrate déshydrogénase 2 (*IDH2*) qui produisent un onco-métabolite, le 2-hydroxyglutarate (2-HG). L'inhibition par l'énasidénib de l'enzyme *IDH2* mutée permet la diminution des taux de 2-HG et induit une différenciation myéloïde. La prolifération des cellules tumorales présentant cette mutation est de ce fait inhibée.

L'énasidénib est indiqué pour « le traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) en rechute ou réfractaire avec une mutation dans le gène de l'isocitrate déshydrogénase 2 (*IDH2*) ». L'avis de conformité émis par Santé Canada est conditionnel, notamment, à l'obtention du rapport final de l'étude de phase III (IDHENTIFY) en cours, évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'énasidénib en comparaison des chimiothérapies palliatives chez des patients âgés atteints d'une LMA avec une mutation dans le gène *IDH2* (*IDH2+*). Il s'agit de la première évaluation d'Idhifa^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime à 1 500 le nombre de nouveaux cas de leucémie diagnostiqués au Québec en 2019 et estime que 780 personnes décéderont des suites de cette maladie. La LMA représente environ 24 % de l'ensemble des cas de leucémie et elle est le deuxième type de leucémie le plus fréquent chez l'adolescent et l'adulte au Canada. La survie nette à cinq ans pour ce cancer est de 21 %. Le pronostic est encore plus sombre lorsque la maladie est réfractaire au traitement d'induction ou qu'elle récidive.

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

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

La mutation dans le gène *IDH2* est une anomalie moléculaire qui provoque une hyperméthylation de l'histone et de l'ADN ainsi qu'un blocage de la différenciation cellulaire. Cette mutation est présente chez 9 à 19 % des patients atteints d'une LMA (Döhner 2015). Actuellement, le pronostic des patients dont la LMA présente une mutation dans le gène *IDH2* est inconnu. Les deux mutations détectées le plus fréquemment dans le gène *IDH2* sont localisées aux positions R140 et R172. Bien que certaines études semblent suggérer qu'une mutation en position R172 serait associée à un pronostic défavorable, le sujet est encore controversé. Il n'existe aucun traitement remboursé qui vise le gène *IDH2* muté en LMA.

Besoin de santé

Actuellement, il n'existe pas de traitement standard à visée curative de la LMA R/R, en raison de l'hétérogénéité des populations ainsi que des résultats obtenus dans ces études. Les protocoles utilisés au Québec entraînent un bon taux de réponse et la possibilité de recevoir une GCSH à la suite de ces traitements. Toutefois, ils provoquent des effets indésirables importants et la durée de réponse est courte. Durant ces traitements, les patients sont hospitalisés pendant une longue période, avec un grand besoin de transfusions. Aux patients qui ne sont pas candidats à une chimiothérapie intensive, un traitement palliatif de faible intensité peut être administré. Il est peu fréquent qu'un patient soit admissible à une GCSH à la suite de cette thérapie. Il est à noter qu'une certaine proportion des patients atteints d'une LMA R/R ne pourront recevoir que les meilleurs soins de soutien, en raison, notamment, de la toxicité importante des autres traitements disponibles.

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

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

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude AG221-C-001 (Stein 2019), complétée par une affiche présentée au congrès de l'European Hematology Association (Stein 2018) et une comparaison indirecte par appariement non publiée, sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude AG221-C-001 est un essai de phase I/II, multicentrique, non comparatif, à devis ouvert qui regroupent trois phases, soit une phase I d'escalade de dose, une phase I d'expansion et une phase II. Chaque phase incluait des patients distincts. La phase I d'escalade de dose avait pour but de déterminer l'innocuité et la dose maximale tolérée de l'énasidénib chez des patients atteints de tumeurs malignes myéloïdes. Elle a été suivie par une phase d'expansion qui étudiait davantage l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de l'énasidénib. La phase II avait pour but d'évaluer l'efficacité de l'énasidénib chez des personnes atteintes de LMA R/R *IDH2*+

L'étude de phase I/II a été réalisée sur 214 patients atteints d'une LMA R/R *IDH2*+. Pour être inclus dans l'étude, ces patients devaient avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2 et ne devaient pas être admissibles à un traitement à visée curative. Au cours de la phase I d'escalade de dose, une dose croissante était administrée aux patients afin de déterminer la dose maximale tolérée. La présente analyse se concentre sur la phase I d'expansion et la phase II, phases durant lesquelles la dose prédéterminée de 100 mg d'énasidénib fut administrée aux patients par voie orale une fois par jour. Le traitement était cessé à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. La poursuite de l'énasidénib était permise après la progression, à la discrétion des investigateurs, si ces derniers estimaient que des bénéfices cliniques supplémentaires pouvaient être attendus.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse objective évalué par les investigateurs. Il inclut la rémission complète (RC), la RC avec récupération hématologique incomplète (RCi), la RC avec récupération incomplète des plaquettes (RCp), la réponse partielle (RP) et l'état morphologique sans leucémie (EMSL). En l'absence de comparateur, les investigateurs ont déterminé qu'un intervalle de confiance avec une borne inférieure supérieure à 25 % pour le taux de réponse objective est cliniquement significatif, d'après les résultats de l'étude de Roboz 2014. Aucun ajustement pour la multiplicité des analyses n'a été effectué pour les paramètres secondaires et les analyses de sous-groupes. Les principaux résultats obtenus sur la population ayant reçu 100 mg d'énasidénib une fois par jour, après un suivi médian de 7,8 mois et une durée médiane de traitement de 4,6 mois (moyenne de ■ mois), sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude AG221-C-001 (Stein 2019)

Paramètre d'efficacité ^a	Énasidénib, 100 mg par jour n = 214	IC95 %
Taux de réponse objective ^{a,b}	38,8 %	32,2 % à 45,7 %
RC ^c	19,6 %	14,5 % à 25,6 %
RCi/RCp ^c	9,3 %	nd
RP ^c	4,2 %	nd
EMSL ^c	5,6 %	nd
Durée de la réponse ^c	5,6 mois	3,8 à 7,4 mois
Survie médiane sans événement ^{c,d}	4,7 mois	3,7 à 5,6 mois
Survie médiane globale ^c	8,8 mois	7,7 à 9,6 mois

EMSL : État morphologique sans leucémie; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RC : Rémission complète; RCi : RC avec récupération hématologique incomplète; RCp : RC avec récupération incomplète des plaquettes; RP : réponse partielle.

- a Résultats exprimés en pourcentage estimé de patients qui ont eu une RC, une RCi, une RCp, une RP ou un EMSL, selon les critères d'évaluation de la leucémie myéloïde aigüe de l'*International Working Group* (Cheson BD).
- b Résultats de l'évaluation par les investigateurs.
- c Paramètre d'évaluation exploratoire.
- d Paramètre défini comme l'intervalle entre la première dose d'énasidénib et la rechute (définie comme 5 % ou plus de blastes dans la moelle osseuse, la réapparition de blastes dans le sang ou le développement d'une maladie extramédullaire), la progression ou la mort.

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

- L'étude est d'un faible niveau de preuve, en raison du devis, de l'absence de groupe comparateur et du suivi médian court. Toutefois, selon les experts consultés, le niveau de preuve des études évaluant les différents traitements de la LMA R/R est généralement faible.
- L'étude a été effectuée sur des patients qui n'étaient pas admissibles à une thérapie potentiellement curative. Il aurait donc été pertinent de comparer l'énasidénib aux thérapies de faible intensité à visée palliative, d'autant plus que le pronostic des patients atteints d'une LMA R/R *IDH2+* à ce stade de la maladie est inconnu. D'ailleurs, un essai de phase III est en cours, comparant l'énasidénib à des chimiothérapies palliatives.
- En ce qui a trait au paramètre principal, le taux de réponse objective est adéquat dans le contexte de la LMA. Toutefois, le paramètre jugé le plus intéressant est la RC. Il est important de rappeler que les trois phases qui ont été regroupées avaient des objectifs d'évaluation différents. D'ailleurs, le plus grand nombre de patients inclus dans l'étude de phase I/II provenait de la phase I d'expansion, qui avait l'innocuité comme paramètre principal l'évaluation. Cela est considéré comme une limite méthodologique de l'étude.
- La borne inférieure de 25 % de l'intervalle de confiance du taux de réponse déterminant la signification clinique a été jugée adéquate.

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

- Les caractéristiques des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 68 ans, dont 24 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Les sujets avaient majoritairement un bon statut de performance, avec un ECOG de 1 chez 62 % de la population à l'étude. Il est à noter que 71 % et 62 % des sujets étaient dépendants aux transfusions de globules rouges et de plaquettes, respectivement.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie. Selon les experts consultés, les patients de l'étude ne semblent pas

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

représentatifs de ceux qui ne pourraient pas recevoir une thérapie à visée curative, car la population est relativement jeune, les sujets ont un bon statut de performance et certains avaient reçu des chimiothérapies intensives antérieurement. Ils sont d'avis que les résultats de cette étude pourraient être transposables à des patients admissibles à une thérapie à visée curative.

Les résultats suggèrent que les patients recevant l'énasidénib ont un taux de réponse objective de 38,8 %. La signification clinique de ce résultat a été atteinte, puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance du taux de réponse excède le seuil préétabli de 25 %. Le taux de RC de 19,6 % est jugé important. Le temps médian avant une première réponse est de 1,9 mois et le délai médian pour la meilleure réponse est de 3,7 mois. La durée médiane de la réponse de 5,6 mois est jugée longue. Il est à noter que le traitement à l'énasidénib a permis à 8,9 % des patients de recevoir une GCSH. Les survies médianes sans événement et globale obtenues sont de 4,7 mois et 8,8 mois, respectivement. Ces paramètres sont exploratoires, car il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses. En absence de comparateur, il est impossible de connaître l'ampleur différentielle réelle de tous ces résultats par rapport aux chimiothérapies utilisées à ce stade de la maladie. Un résultat jugé intéressant est que l'énasidénib semble augmenter la non-dépendance des patients aux transfusions. En effet, parmi les sujets qui étaient au départ dépendant aux transfusions de globules rouges ou de plaquettes, environ 40 % ont atteint une non-dépendance, respectivement. Ce paramètre est toutefois exploratoire.

Une analyse *post-hoc* de l'étude AG221-C-001 a été effectuée sur 82 patients ayant une maladie stable à 90 jours de traitement par l'énasidénib. Les résultats suggèrent que 30 % de ces patients ont obtenu une réponse tardive au traitement, avec un temps médian de réponse d'environ quatre mois. Chez ces patients, une survie globale de 15,1 mois est observée. Les auteurs recommandent que les patients ayant une maladie stable à 90 jours de traitement par l'énasidénib poursuivent le traitement pendant au moins 6 cycles ou jusqu'à la progression de la maladie.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables rapportés chez 5 % ou plus des patients ayant reçu la dose de 100 mg par jour d'énasidénib sont principalement l'hyperbilirubinémie (33 %), les nausées (28 %), une diminution de l'appétit (19 %), les vomissements (17 %), les diarrhées (15 %), la fatigue (14 %) et le syndrome de différenciation (13 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement sont survenus chez 42,5 % des patients. Les principaux sont l'hyperbilirubinémie (10,4 %), la thrombocytopénie (6,7 %), le syndrome de différenciation (6,4 %) et l'anémie (5,5 %). Le syndrome de différenciation et l'hyperbilirubinémie sont des effets indésirables qui surviennent majoritairement au cours du premier cycle. Leurs fréquences respectives semblent diminuer à chaque cycle subséquent. Bien que l'étude soit non comparative, les experts sont d'avis que l'énasidénib semble moins toxique, du moins, par rapport aux chimiothérapies intensives.

Il est à noter qu'aucune donnée sur la qualité de vie n'est disponible. De telles données auraient été intéressantes afin de voir notamment l'impact de la non-dépendance aux transfusions sur ce paramètre.

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

Comparaison indirecte

En l'absence de données comparatives, le fabricant a soumis une comparaison indirecte non publiée, utilisant une analyse par appariement du score de propension. Elle a pour but d'estimer l'efficacité relative de l'énasidénib par rapport à des régimes de chimiothérapies palliatives chez des patients atteints d'une LMA R/R *IDH2*+. L'innocuité et la qualité de vie n'ont pas été évaluées. Les données cliniques incluses dans cette comparaison sont issues de l'étude de phase I/II ainsi que d'une extraction de données d'un registre français non publié. Certaines différences entre les études retenues sont notées, notamment au niveau du devis. La différence la plus importante est le stade de la maladie au moment de l'enrôlement dans l'étude. En effet, les patients de l'étude AG221-C-001 devaient être atteints d'une LMA R/R au moment de leur entrée dans l'essai, tandis que pour l'étude rétrospective, l'enrôlement a été fait au diagnostic de la LMA. Une recalibration imparfaite a été effectuée afin de commencer le suivi des patients après le début de leur traitement de deuxième intention de traitement. Les traitements utilisés dans l'étude française diffèrent quelque peu de ceux de la pratique québécoise, puisque la mercaptopurine et l'amsacrine ne sont pas utilisées au Québec. Les autres comparateurs, notamment l'azacitidine et la cytarabine, sont considérés comme adéquats. Enfin, il y a une divergence en ce qui a trait aux critères d'inclusion et d'exclusion. Entre autres, les patients qui étaient admissibles à une GCSH étaient exclus de l'étude AG221-C-001, tandis qu'il ne s'agissait pas d'un critère d'exclusion de l'étude rétrospective. Les quatre facteurs considérés pour l'appariement du score de propension sont l'âge (65 ans ou plus), les antécédents de greffe, le nombre de traitements antérieurs (< 2 contre ≥ 2) et le risque cytogénétique. Les experts consultés ont jugé que la plupart des facteurs influençant le pronostic, l'effet du traitement ou pouvant engendrer des incertitudes ont été pris en compte. Il aurait été toutefois nécessaire d'ajuster certains paramètres tels que le statut de performance selon l'ECOG, la localisation de la mutation du gène *IDH2* et la durée de la première réponse. Les auteurs mentionnent que l'information n'était pas disponible pour ces facteurs. Il est à noter que les patients ayant reçu une greffe après avoir été traités à l'énasidénib dans l'étude AG221-C-001 (n = 19) et dans l'essai rétrospectif français (n = 33) ont été exclus de cette comparaison indirecte. Selon les experts consultés, cela est une limite importante, puisque les meilleurs répondants sont exclus. Au final, après pondération en fonction de quatre variables, un pseudoessai comparant 69 patients dans chaque groupe est réalisé. Il est à noter qu'il y a eu une réduction de la taille d'échantillon d'environ 65 % des patients de l'étude AG221-C-001 après l'appariement. Aussi, même après appariement, un certain déséquilibre entre les patients de l'étude AG221-C-001 et l'essai rétrospectif est observé, notamment quant au risque cytogénétique intermédiaire (83 % contre 59 %) en faveur de l'énasidénib. Cette analyse comporte donc plusieurs limites méthodologiques. Elle n'est pas retenue pour l'évaluation de ce dossier.

Perspective du patient

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

Perspective du clinicien

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

Les cliniciens mentionnent que peu de percées thérapeutiques ont été effectuées en LMA depuis 30 ans et que le pronostic demeure décevant. La meilleure compréhension des mécanismes de leucémogénèse

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

permet de plus en plus le développement de thérapies ciblées visant des mutations responsables de la LMA. Les cliniciens sont sensibles au fait que la condition évaluée est rare, que les options disponibles sont peu efficaces et qu'il est difficile d'obtenir des données probantes dans le contexte de la LMA.

Pour les cliniciens, l'énasidénib paraît être une thérapie ciblée efficace, avec une RC chez un pourcentage significatif de patients, dont plusieurs pourraient recevoir une greffe. De plus, une bonne proportion de sujets de l'étude est devenue non dépendante aux transfusions. D'ailleurs, les cliniciens ont souligné l'importance de cette non-dépendance transfusionnelle, puisque la totalité des patients atteints de LMA R/R sont dépendants à la transfusion ou le deviendront. Ce traitement préserverait l'autonomie de certains patients.

Les cliniciens sont d'avis qu'il est difficile de conclure, avec les données disponibles, que l'énasidénib est plus efficace, quant à la réponse objective, à la survie sans événement et à la survie globale, que les régimes de chimiothérapies actuels, autant à visée curative que palliative. Toutefois, ils notent qu'une réponse semble survenir plus tardivement avec l'énasidénib qu'avec les chimiothérapies, en raison de son mécanisme d'action qui induit la différenciation au lieu d'engendrer une cytotoxicité. Les cliniciens mentionnent aussi que, bien que le taux de réponse obtenu soit semblable à ce qui pourrait être observé avec les chimiothérapies, la durée de la réponse avec l'énasidénib semble plus longue. Quant à l'innocuité, elle semble meilleure que celle des traitements actuels, dont les chimiothérapies intensives nécessitent une longue période d'hospitalisation en raison de leur toxicité importante. Bien qu'une mise en garde figure dans la monographie du produit à propos du syndrome de différenciation, les cliniciens mentionnent qu'ils ne sont pas inquiets de cet effet indésirable, car ils sont en mesure de reconnaître l'apparition de ce syndrome et de bien gérer cet effet avec des corticostéroïdes.

Les cliniciens mentionnent que l'énasidénib est donné oralement, ce qui est un avantage important par rapport aux chimiothérapies intensives, puisque cette molécule permettrait d'éviter les hospitalisations pour recevoir une thérapie par voie intraveineuse.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI et du CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'énasidénib pour le traitement de la LMA R/R *IDH2+* est démontrée.

Motifs de la position majoritaire

- L'étude AG221-C-001 est un essai de phase I/II non comparatif et à devis ouvert. Le faible niveau de preuve de cette étude est semblable à celui des études généralement réalisées en LMA R/R avec les chimiothérapies actuellement administrées.
- Les résultats suggèrent un taux de réponse objective important et une RC chez près de 20 % des patients, dont la moitié ont pu recevoir une GCSH. De plus, une bonne proportion de sujets est devenue non dépendante aux transfusions.
- En l'absence de comparateur, il est difficile de comparer l'efficacité de l'énasidénib à celle des traitements à visée curative ou palliative. Toutefois, la durée de la réponse semble plus longue avec cette thérapie ciblée. De plus, l'innocuité semble meilleure avec l'énasidénib qu'avec les traitements utilisés à ce stade de la maladie, plus particulièrement par rapport

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

aux chimiothérapies intensives. En effet, celles-ci nécessitent une longue période d'hospitalisation en raison des effets indésirables importants associés.

- L'administration orale de l'énasidénib est un avantage important par rapport aux chimiothérapies intensives.
- Malgré les incertitudes quant à son efficacité par rapport aux autres traitements actuellement utilisés en LMA R/R, l'énasidénib comblerait partiellement le besoin de santé puisqu'il semble diminuer la dépendance aux transfusions, qu'il est jugé bien toléré et qu'il s'administre par voie orale, ce qui facilite le traitement ambulatoire de cette maladie. De plus, aucun médicament n'est commercialisé spécifiquement pour les patients qui présentent une LMA R/R *IDH2+*.

Motifs de la position minoritaire

- Le niveau de preuve de l'étude pivot est jugé faible.
- Il y a une grande incertitude sur la valeur comparative de l'énasidénib par rapport aux autres traitements administrés à ce stade de la maladie, en raison du pronostic inconnu des patients atteints d'une LMA R/R *IDH2+* et de l'absence de comparateur dans l'étude AG221-C-001.
- Il y a aussi une incertitude sur l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'énasidénib, car le suivi médian est court (7,8 mois).
- L'étude de phase III en cours (IDHENTIFY) apportera de nouvelles informations sur l'efficacité et l'innocuité de l'énasidénib pour le traitement de la LMA R/R *IDH2+* comparativement à des chimiothérapies palliatives.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé d'énasidénib à la teneur de 50 ou 100 mg est de 1 216 \$. Son coût de traitement mensuel, à raison d'une dose quotidienne de 100 mg, est de 36 480 \$. Il est supérieur à celui des chimiothérapies intensives tels les protocoles 7+3 (2 678 \$), FLAG-Ida (3 407 \$) et HiDAC (490 \$), ainsi qu'à celui des chimiothérapies de faible intensité telles que l'azacitidine (2 257 \$) et LoDAC (19 \$). Notons que les chimiothérapies de faible intensité sont habituellement réservées à une population plus frêle, en moins bon état de santé général et non admissible à une thérapie à visée curative. Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 70 kg ou d'une surface corporelle de 1,73 m².

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'énasidénib comparativement à un ensemble de chimiothérapies, pour la plupart de faible intensité, ainsi qu'aux meilleurs soins de soutien, pour le traitement des patients atteints d'une LMA R/R *IDH2+*. Notamment, cette analyse s'appuie sur les données d'efficacité issues de la comparaison indirecte appariant les sujets de l'étude AG221-C-001 à ceux d'un registre français non publiée.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est correcte. Toutefois, considérant que les résultats de la comparaison indirecte soumise comportent plusieurs limites méthodologiques, l'appréciation adéquate de l'efficacité différentielle de l'énasidénib par rapport à l'ensemble des options thérapeutiques disponibles ne peut se faire. De fait, les avantages modélisés accordés à l'énasidénib quant à la survie sans événement, de la survie globale ainsi que de l'atteinte ou

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

du maintien d'une non-dépendance aux transfusions, certains étant importants, ne peuvent être validés. Compte tenu du fait que l'estimation des résultats de l'analyse pharmacoéconomique dépend principalement de ces paramètres, l'analyse soumise n'est pas retenue. L'INESSS note par ailleurs que cette dernière est aussi incomplète, car elle porte spécifiquement sur la population non admissible à une thérapie à visée curative et non sur l'ensemble des patients atteints d'une LMA R/R *IDH2*+. Pour les besoins de l'évaluation, une analyse coût-conséquences mettant en parallèle certains paramètres cliniques et économiques d'intérêt a plutôt été produite par l'INESSS.

Analyse coût-conséquences comparant l'énasidénib à des chimiothérapies intensives, à des chimiothérapies de faible intensité ainsi qu'aux meilleurs soins de soutien, pour le traitement des patients atteints d'une leucémie myéloïde aigüe récidivante ou réfractaire avec une mutation dans le gène *IDH2* (INESSS)

Médicament ou régimes de chimiothérapies	Énasidénib	Chimiothérapies intensives ^a HiDAC ou Flag-IDA ou 7+3	Chimiothérapies de faible intensité ^b Azacitidine ou LoDAC Meilleurs soins de soutien
DONNÉES CLINIQUES			
Survie globale	Impossibilité de statuer sur l'efficacité différentielle		
Taux de réponse (CR et CRi)			
Durée de la réponse			
Taux de GCSH et taux de survie à 100 jours			
Atteinte ou maintien d'une non-dépendance aux transfusions ^c			
Profil d'innocuité	Profil présumé avantageux avec l'énasidénib par rapport aux chimiothérapies intensives en raison de son profil d'innocuité		
Qualité de vie	Impossibilité de statuer sur la qualité de vie différentielle		
Modalités d'administration	Médicament à prise orale, une fois par jour, jusqu'à l'un des événements suivants : ▪ admissibilité à la greffe ▪ progression de la maladie ▪ toxicité inacceptable	Traitements I.V. administrés sur plusieurs jours (7 jours), suivi d'un repos thérapeutique (2 à 3 semaines), nécessitant une hospitalisation de longue durée	Traitements I.V. à visée majoritairement palliative, administrés en clinique externe ou parfois à domicile
	Modalités d'administration favorisant l'énasidénib		

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

Médicament ou régimes de chimiothérapies	Énasidénib	Chimiothérapies intensives ^a HiDAC ou Flag-IDA ou 7+3	Chimiothérapies de faible intensité ^b Azacitidine ou LoDAC Meilleurs soins de soutien
DONNÉES ÉCONOMIQUES			
Coût de traitement théorique en médicament	36 480 \$ par mois 218 880 \$ pour 6 mois ^d	Selon le régime employé, 245 à 3 407 \$ par traitement d'induction d'environ une semaine, puis repos thérapeutique pendant 2 à 3 semaines	Selon le traitement employé, 19 à 2 257 \$ pour 7 à 10 jours de traitement, par cycle de 28 jours
Coût de traitement moyen en médicament	173 837 \$ ^e		
Coût de traitement moyen ^f	174 077 \$ ^e	31 000 à 56 250 \$ ^{g,h}	18 700 \$ ^{h,i}
	Coûts plus importants avec l'énasidénib		
Coûts indirects	Coûts présumés de moindre ampleur avec l'énasidénib par rapport aux chimiothérapies en raison de sa prise orale		

7+3 : Régime à base de cytarabine et d'une anthracycline; CR : Rémission complète; CRI : CR avec récupération hématologique incomplète des neutrophiles; FLAG-IDA : Régime à base de fludarabine, cytarabine et d'idarubicine; GCSH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques; HiDAC : Cytarabine à haute dose; IDH2+ : Avec mutation dans le gène isocitrate deshydrogénase 2; I.V. intraveineux; LoDAC : Cytarabine à faible dose.

- a Ces chimiothérapies sont habituellement réservées à une population en bon état de santé général, pour laquelle une thérapie à visée curative est envisagée. Elles visent à faire le pont vers la GCSH.
- b Ces chimiothérapies palliatives sont habituellement réservées à une population plus frêle, en moins bon état de santé général et non admissible à une thérapie à visée curative.
- c Il est ici question d'une non-dépendance aux transfusions de globules rouges ou de plaquettes.
- d Selon la monographie de produit, à moins d'une toxicité inacceptable, et en cas d'une réponse insatisfaisante, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois.
- e Une durée de traitement de 4,7 mois est présumée à partir de la médiane de survie sans événement de l'étude AG221-C-001. Toutefois, cette durée pourrait être sous-estimée en pratique. En effet, une durée de traitement moyenne plus longue (■ mois) est observée dans cette étude (*Clinical Study Report*), celle-ci tenant compte d'une poursuite du traitement en présence de bénéfices cliniques, et ce, malgré la survenue d'une progression de la maladie. L'utilisation de cette moyenne hausse de façon considérable le coût de traitement de l'énasidénib (■ \$).
- f Il inclut le coût d'acquisition en médicament, des services professionnels du pharmacien, de préparation et d'administration des médicaments et des hospitalisations, le cas échéant.
- g La durée moyenne d'hospitalisation de ces régimes graves autour de 25 jours. Selon l'annexe 2 de la plus récente circulaire 2019-021 du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS, 2019), un coût journalier d'environ 1 250 \$ est supposé pour un établissement de santé universitaire où sont majoritairement traités ces patients. Ce coût constitue une approximation.
- h Le coût est calculé pour une personne de 70 kg de poids ou de 1,73 m² de surface corporelle et inclut les pertes de médicament selon la durée de stabilité du médicament, le cas échéant.
- i Six cycles de traitement sont présumés. Ce coût constitue une approximation et une valeur maximale, compte tenu des coûts plus faibles du LoDAC et des meilleurs soins de soutien.

Suivant cette comparaison, quelques constats émergent. L'énasidénib semble favorisé aux chimiothérapies intensives du fait de sa prise orale ainsi que de son profil d'innocuité. Toutefois, son coût de traitement est plus élevé que celui des autres options disponibles, y compris le coût des hospitalisations, le cas échéant. Malgré ces remarques, faute de données d'efficacité comparatives de bonne qualité, l'INESSS ne peut adéquatement évaluer l'efficacité de l'énasidénib.

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

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

Analyse mutationnelle du gène *IDH2*

Au Québec, l'analyse mutationnelle des gènes associés à la LMA par séquençage de nouvelles générations (SNG) inclut la détection des mutations R140 et R172 du gène *IDH2*. Cette analyse est effectuée dans un but de stratification pronostique chez des patients atteints de LMA âgés de 65 ans ou moins, admissibles à une GCSH. Toutefois, le résultat des mutations concernant le gène *IDH2* est actuellement masqué. Si l'énasidénib venait à être inscrit sur les listes des médicaments, le résultat concernant les mutations dans le gène *IDH2* pourrait être démasqué dans le cas d'un patient qui a déjà été testé par l'analyse SNG. Dans le cas où le patient n'aurait jamais eu de stratification pronostique par SNG, il s'avérerait plus judicieux d'effectuer une amplification en chaîne par polymérase (PCR) ciblée pour détecter les mutations R140 et R172 du gène *IDH2* dans un but thérapeutique plutôt que de réaliser un SNG plus onéreux et indiqué pour une stratification pronostique.

Non-dépendance aux transfusions sanguines

Les produits sanguins représentent un bien précieux que nous avons le devoir d'utiliser à bon escient. Quoique cette ressource soit renouvelable, elle est dépendante des dons de sang. Sa rareté implique une utilisation diligente.

La rareté ne touche pas que les constituants du sang. Les ressources humaines et matérielles sont également limitées. En effet, la réalisation des tests de compatibilité, le temps consacré à localiser le sang et l'administration des transfusions impliquent du personnel spécialisé. La réduction du recours aux transfusions permettrait de réduire la charge de travail du personnel et les espaces nécessaires à l'administration du traitement ainsi qu'une économie de temps pour le personnel des centres hospitaliers.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant l'inscription de l'énasidénib pour le traitement des patients atteints d'une LMA R/R *IDH2*+ non admissibles à une thérapie à visée curative est soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Incidence de la leucémie au Canada	6 200	6 200
Proportion de l'incidence attribuable à la LMA	%	24,3 %
Taux de couverture du RPAM	%	74 %
Incidence de la LMA au Québec (sur 3 ans)	et	286, 297 et 309
Prévalence des mutations dans le gène <i>IDH2</i>	%	12 %
Proportion des patients traités en première intention	%	90 %
Proportion des patients avec une maladie récidivante ou réfractaire suivant une chimiothérapie intensive ou une chimiothérapie de faible intensité	% et %, respectivement	50 % et 90 %, respectivement
Proportion des patients admissibles à l'éénasidénib	%	100 %
Nombre de patients admissibles à l'éénasidénib (sur 3 ans)	et	21, 22 et 23
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'éénasidénib (sur 3 ans)	%, % et %	85 %, 90 % et 95 %
Provenance de ses parts de marché	Chimiothérapies de faible intensité ou MSS	Chimiothérapies intensives (50 %), de faible intensité ou MSS (50 %)
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement par patient avec l'éénasidénib	\$	173 837 \$ ^a
Coût moyen de traitement par patient avec ses principaux comparateurs ^b	Azacitidine : \$ LoDAC : \$ MSS : \$	Azacitidine : 13 540 \$ Flag-IDA : 3 410 \$ HiDAC : 490 \$ LoDAC : 20 \$ 7+3 : 2 680 \$

7+3 : Régime à base de cytarabine et d'une anthracycline; FLAG-IDA : Régime à base de fludarabine, cytarabine et d'idarubicine; HiDAC : Cytarabine à haute dose; *IDH2* : Isocitrate deshydrogénase 2; LoDAC : Cytarabine à faible dose; LMA : Leucémie myéloïde aigüe; MSS : Meilleurs soins de soutien; RPAM : Régime public d'assurance médicaments.

- a Une durée de traitement de 4,7 mois est présumée à partir de la médiane de survie sans événement de l'étude AG221-C-001. Toutefois, cette durée pourrait être sous-estimée en pratique. En effet, une durée de traitement moyenne plus longue (mois) est observée dans cette étude (*Clinical Study Report*), celle-ci tenant compte d'une poursuite du traitement en présence de bénéfices cliniques, et ce, malgré la survenue d'une progression de la maladie. L'utilisation de cette moyenne hausse de façon considérable le coût de traitement de l'éénasidénib (\$).
- b Ces coûts constituent une approximation; ils sont calculés pour une personne de 70 kg de poids ou de 1,73 m² de surface corporelle et incluent les pertes de médicament selon la durée de stabilité du médicament, le cas échéant.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, la population visée a été élargie afin d'y inclure l'ensemble des patients atteints de LMA R/R *IDH2*+. Après validation, certains paramètres ont été modifiés, mais seules les parts de marché anticipées de l'éénasidénib ont un effet plus marqué sur les résultats. Ces dernières ont été revues à la hausse. En effet, en raison de sa prise orale, de son profil d'innocuité qui semble plus favorable, de sa capacité à atteindre et à maintenir une non-dépendance aux transfusions pour certains patients, les experts consultés préféreraient cette option thérapeutique aux autres; ces dernières seraient conservées en cas de récurrence subséquente. Cette modification augmente de façon importante le nombre de patients traités par l'éénasidénib.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'Idhifa^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement de la leucémie myéloïde aigüe récidivante ou réfractaire avec une mutation dans le gène *IDH2* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	3 129 066 \$	3 476 740 \$	3 824 414 \$	10 430 220 \$
Nombre de personnes	18	20	22	60
IMPACT NET				
RAMQ ^b	3 133 386 \$	3 481 540 \$	3 829 694 \$	10 444 620 \$
Établissements	-50 854 \$	-53 023 \$	-61 838 \$	-165 715 \$
Total	3 082 532 \$	3 428 517 \$	3 767 856 \$	10 278 905 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^c			6 336 972 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^d			23 109 622 \$

IDH2 : Isocitrate deshydrogénase 2.

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prévalence des mutations dans le gène *IDH2* plus faibles (8 %) et d'une proportion inférieure de patients avec une maladie récidivante ou réfractaire suivant une chimiothérapie intensive (40 %).
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une prévalence des mutations dans le gène *IDH2* plus élevée (19 %), d'une proportion supérieure de patients avec une maladie récidivante ou réfractaire suivant une chimiothérapie intensive (60 %), ainsi que d'une durée de traitement de l'étrasiménil supérieure (12 mois) générant un coût moyen de 120 000 \$.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 10 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'étrasiménil. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 60 patients seraient traités au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis de ne pas inscrire Idhifa^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la LMA R/R avec une mutation dans le gène *IDH2*.

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude AG221-C-001, un essai de phase I/II non comparatif et à devis ouvert, suggèrent un taux de réponse objective important et une RC chez près de 20 % des patients, dont la moitié a pu recevoir une GCSH.
- En l'absence de comparateur, il est difficile de comparer l'efficacité de l'étrasiménil à celle des traitements à visée curative ou palliative. Toutefois, l'innocuité semble meilleure avec l'étrasiménil qu'avec les traitements utilisés à ce stade de la maladie, plus particulièrement par rapport aux chimiothérapies intensives. Aussi, l'administration orale de l'étrasiménil est un avantage important par rapport aux chimiothérapies intensives.
- Malgré les incertitudes quant à son efficacité en comparaison des autres traitements actuellement utilisés, l'étrasiménil comblerait partiellement le besoin de santé en LMA R/R.
- Une bonne proportion de sujets est devenue non dépendante aux transfusions. La réduction du recours aux transfusions permettrait de réduire le recours aux constituants du

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

sang, la charge de travail du personnel et les espaces nécessaires à l'administration du traitement dans un contexte où il y a non seulement une rareté des produits sanguins, mais aussi une pénurie de ressources humaines et matérielles.

- Considérant la faiblesse des données d'efficacité comparatives, il est difficile d'apprécier convenablement l'efficacité de l'étrasiméb. L'analyse coût-conséquences effectuée met en lumière certaines différences entre les options thérapeutiques, notamment quant aux modalités d'administration et au profil d'innocuité. Le coût de traitement de l'étrasiméb est toutefois très élevé et son efficacité demeure inconnue.
- Son inscription entraînerait des coûts additionnels sur trois ans d'environ 10 M\$ sur le budget de la RAMQ.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'étrasiméb pour le traitement de la LMA R/R *IDH2*⁺ ne constituerait pas une décision responsable, juste et équitable.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES À LA RECOMMANDATION

- À partir de l'analyse, chaque baisse de 1 % du prix de l'étrasiméb réduit l'impact budgétaire net sur trois ans d'environ 104 450 \$.
- Advenant une entente d'inscription entre la ministre et le fabricant, l'indication reconnue proposée pour Idhifa^{MC} serait la suivante :
 - ♦ pour le traitement en monothérapie d'une leucémie myéloïde aigüe récidivante ou réfractaire avec une mutation dans le gène de l'isocitrate déshydrogénase-2 (*IDH2*) chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

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

- Aussi, advenant l'inscription d'Idhifa^{MC} sur les listes des médicaments en raison d'une entente qui en permet un accès équitable et raisonnable, il serait nécessaire de prévoir une analyse des mutations R140 et R172 dans le gène *IDH2* par PCR ciblée, ou le démasquage du résultat pour les mutations R140 et R172 dans le gène *IDH2* lorsque le patient a déjà eu une stratification pronostique par SNG antérieurement.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cheson BD, Bennett JM, Kopecck KJ, et coll.** International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4642-49.
- **Döhner H, Weisdorf DJ et Bloomfield CD.** Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373(12):1136-52.
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).** Prix de journée pour la courte et la longue durée ainsi que prix de journée pour les centres de réadaptation, les nouveau-nés et les services aux jeunes : Annexe 2 à la

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

circulaire 2019-021. Direction des politiques de financement et de l'allocation des ressources [En ligne. Page consultée le 2 septembre 2019] :

[http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/1f71b4b2831203278525656b0004f8bf/7fad239e3ad0e754852583ec0068004e/\\$FILE/2019-021%20-%20Annexe%20%20-%20Prix%20de%20journ%C3%A9e%20%202019-2020%20\(2019-04-29\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/1f71b4b2831203278525656b0004f8bf/7fad239e3ad0e754852583ec0068004e/$FILE/2019-021%20-%20Annexe%20%20-%20Prix%20de%20journ%C3%A9e%20%202019-2020%20(2019-04-29).pdf)

- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN clinical practice guidelines in oncology: Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2019. 2019: 128 pages.
- **Roboz GJ, Rosenblat T, Arellano M, et coll.** International Randomized Phase III Study of Elacytarabine Versus Investigator Choice in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. J of Clin Onc 2014;32(18):1919-26.
- **Stein E, DiNardo C, Fathi A, et coll.** Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. Blood 2019; 133(7):676-87.
- **Stein E, DiNardo C, Pollyea D, et coll.** Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Blood 2017; 130(6):722-31.

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

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

ILUVIEN^{MC} – Œdème maculaire diabétique

Avis transmis à la ministre en novembre 2019

Marque de commerce : Iluvien

Dénomination commune : Fluocinolone (acétonide de)

Fabricant : Knight

Forme : Implant intravitréen

Teneur : 0,19 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 Iluvien^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique lorsque le traitement par un anti-VEGF est inefficace, contre-indiqué ou non toléré. L'œil à traiter doit également satisfaire aux deux critères suivants :
 - acuité visuelle optimale après correction entre 6/15 et 6/120;
 - épaisseur du centre de la rétine supérieure ou égale à 300 µm.

Un maximum de deux implants par œil par période de 3 ans est autorisé. Après cette période, pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle mesurée sur l'échelle de Snellen et une stabilisation ou une amélioration de l'œdème maculaire évaluée par une tomographie de cohérence optique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Iluvien^{MC} est un corticostéroïde sous forme de micro-implant intravitréen, constitué d'une matrice de polyvinyle non biodégradable contenant 0,19 mg de fluocinolone qui libère cet ingrédient médicamenteux à raison de 0,2 mcg par jour pendant 36 mois. Il est indiqué « pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD) chez le patient ayant déjà reçu un traitement de corticostéroïdes sans que sa pression intraoculaire (PIO) augmente de manière cliniquement notable ». Un autre corticostéroïde 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).

implant intravitréen, la dexaméthasone (Ozurdex^{MC}), est inscrit sur les listes des médicaments à certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation d'Illuvien^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'œdème maculaire est une affection caractérisée par un épaississement de la partie centrale de la rétine, appelée macula, liée à une infiltration de liquide provoquant une réaction inflammatoire. L'OMD est une complication microvasculaire de la rétinopathie diabétique; le contrôle inadéquat de la glycémie détériore l'état des vaisseaux sanguins, notamment ceux de la rétine, ce qui provoque une inflammation de la macula. L'OMD est la plus fréquente cause de malvoyance chez les personnes atteintes de diabète et la principale cause de cécité. Un œdème maculaire en début d'évolution est généralement non douloureux, avec des symptômes très discrets : une vision légèrement trouble, des défauts dans la perception des couleurs. Sa progression entraîne une altération de la fonction visuelle plus ou moins prononcée qui est irréversible.

Selon les estimations tirées d'une étude d'observation canadienne à laquelle ont participé plus de 170 000 patients atteints de diabète suivis dans 53 cliniques de médecine familiale ontariennes, la prévalence de l'OMD et de la malvoyance qu'elle provoque se chiffrerait à 15,7 % et à 2,56 %, respectivement (Petrella 2012).

Le traitement de l'OMD doit être adapté en fonction du degré de gravité, des antécédents du patient et des effets indésirables. La photocoagulation au laser a été largement utilisée depuis les années 1980 jusqu'à l'apparition des agents anti-angiogéniques (anti-VEGF), qui sont devenus le traitement de première intention vu leur plus grande efficacité (Altomare 2018). L'aflibercept (Eylea^{MC}) ainsi que le ranibizumab (Lucentis^{MC}) sont des anti-VEGF inscrits sur les listes de médicaments, à certaines conditions. Après quelques traitements, les corticostéroïdes sous forme d'injection ou d'implant peuvent être utilisés, surtout si une composante inflammatoire est importante. La triamcinolone injectable (Kenalog- 10^{MC}, Kenalog- 40^{MC} et leurs versions génériques) peut être utilisée, mais son usage comme traitement de l'OMD n'est pas approuvé par Santé Canada. L'implant de dexaméthasone (Ozurdex^{MC}) est inscrit sur les listes pour le traitement de l'OMD chez les patients pseudophaques lorsque le traitement par anti-VEGF n'est pas approprié. Sa durée d'action est d'environ six mois.

Besoin de santé

L'OMD, une complication grave du diabète, affecte grandement la qualité de vie des patients en raison des symptômes incommodes et de la perte de vision qu'elle provoque. Heureusement, cette pathologie est traitable et le risque de perdre la vision peut être réduit principalement par l'administration d'anti-VEGF, qui est le traitement de première intention. Toutefois, ces traitements nécessitent des administrations fréquentes qui ne procurent pas toujours des résultats optimaux, surtout en présence d'une composante inflammatoire. L'usage d'un corticostéroïde, sous forme d'injection ou d'implant, devient alors le traitement de choix. Il est à mentionner que l'implant de dexaméthasone n'est pas indiqué chez la population phaque. Toutefois, la majorité de ces patients développeront une cataracte plus rapidement que la population générale en raison de la progression du diabète et de l'usage de la triamcinolone, un corticostéroïde. Des traitements sécuritaires et efficaces qui permettent de ralentir la perte de vision, voire de regagner de la vision, de réduire l'œdème

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

maculaire, de diminuer les symptômes, et dont l'administration est peu fréquente, sont nécessaires afin de combler le besoin de santé pour le traitement de l'ensemble des patients atteints d'OMD.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les publications de Campochiaro (2011, 2012) ainsi que les données d'une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée sont considérées.

La publication de Campochiaro (2011) rapporte les données des études FAME A et B, deux essais multicentriques à répartition aléatoire, contrôlés et à double insu, d'une durée de deux ans avec un suivi jusqu'à trois ans. Ces études visent à comparer l'efficacité et l'innocuité d'un implant intravitréen de fluocinolone aux doses de 0,2 et 0,5 mcg par jour à celles d'une injection simulée dans un seul œil chez 956 patients présentant un OMD selon un ratio 2:2:1. La meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) devait se situer entre 19 et 68 lettres sur l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). L'épaisseur moyenne du centre de la rétine devait être égale ou supérieure à 250 µm. Tous les patients avaient été traités préalablement au laser au moins une fois. Les patients pouvaient recevoir un traitement de secours au laser focal ou en damier après la sixième semaine et tous les trois mois par la suite. S'il s'était écoulé au moins 12 mois depuis le dernier traitement et qu'une perte de vision ou un œdème résiduel ou récidivant était confirmé, les patients étaient admissibles à une injection supplémentaire d'un implant de fluocinolone.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients qui présentent un gain de la MAVC d'au moins 15 lettres par rapport à la valeur de base. Les principaux résultats obtenus pour la dose recommandée par Santé Canada, soit un implant de 0,19 mg, selon une analyse en intention de traiter (ITT) et fondée sur le report prospectif de la dernière observation (*last observation carried forward*, LOCF), sont les suivants.

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

Principaux résultats de l'étude Campochiaro (2011) (FAME A et B)

Paramètre d'évaluation	Fluocinolone Implant intravitréen 0,19 mg (n = 375)	Injection simulée (n = 185)	Valeur p
Évaluation à 24 mois			
Proportion de patients présentant un gain de la MAVC ^a d'au moins 15 lettres ^b	28,7 %	16,2 %	p = 0,002
Variation moyenne de la MAVC ^{a,b} (lettres)	4,4	1,7	p = 0,02
Variation moyenne de l'épaisseur centrale de la rétine ^b (µm)	-168	-111	p = 0,005
Évaluation à 36 mois ^c			
Proportion de patients présentant un gain de la MAVC ^a d'au moins 15 lettres ^b	28,7 %	18,9 %	p = 0,018
Variation moyenne de la MAVC ^{a,b} (lettres)	5,3	2,0	p ≤ 0,018

a Meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Cette échelle permet de confirmer un changement de vision de 10 lettres (2 lignes) ou plus.

b Par rapport aux valeurs de base.

c Les résultats à 36 mois, qui n'étaient pas prévus initialement dans l'analyse statistique, sont considérés comme exploratoires.

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

- Le devis de ces études est de bonne qualité et leur méthodologie est adéquate. Les caractéristiques de base des patients sont équilibrées entre les groupes et les critères d'inclusion et d'exclusion sont appropriés. La majorité présente un diabète de type 2 et leur taux hémoglobine glyquée (HbA1c) moyenne est de 7,8 %. Les patients sont âgés en moyenne de 63 ans et le diagnostic de l'OMD est établi depuis environ 4 ans. La majorité des patients sont phaqes (65 %) et les autres sont pseudophaques. L'épaisseur moyenne de la rétine était de 469 µm, ce qui correspond à un œdème grave.
- La MAVC entre 19 et 68 lettres sur l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) correspond à une acuité visuelle entre 6/15 et 6/120 sur l'échelle de Snellen.
- L'absence de comparateur est jugée acceptable vu la possibilité d'avoir recours à une thérapie de secours à partir de la semaine 6.
- La grande majorité des patients n'avait pas reçu au préalable un anti-VEGF, comme recommandé par les lignes directrices canadiennes de 2018 (Altomare 2018), car lorsque cette étude a été effectuée, la place des anti-VEGF dans la thérapie n'était pas bien définie. Néanmoins, les experts considèrent que ce biais de sélection n'empêche pas l'extrapolation des résultats à la population du Québec atteinte d'OMD puisque l'action des corticostéroïdes est indépendante d'un traitement préalable aux anti-VEGF.
- Les pertes au suivi sont importantes, mais attendues pour une étude de longue durée. En moyenne, près de 20 % des patients ont abandonné avant d'atteindre 24 mois. Le retrait du consentement et la perte au suivi sont les principales raisons d'abandon.
- Les résultats du paramètre principal selon l'analyse en ITT sont confirmés par ceux d'une analyse dans laquelle les patients ont reçu un traitement prohibé ou ont dévié du protocole.
- Les paramètres d'évaluation sont adéquats.

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

Les résultats démontrent que la proportion de patients qui présentent un gain de la MAVC d'au moins 15 lettres est supérieure dans le groupe recevant un implant de fluocinolone comparativement au groupe recevant l'injection simulée. L'ampleur de la différence entre les groupes est cependant difficilement appréciable d'un point de vue clinique. L'implant de fluocinolone permet d'obtenir une amélioration statistiquement significative de la MAVC par rapport à l'injection simulée. Toutefois de l'avis des experts, cette amélioration est très modeste, car une amélioration d'au moins 5 lettres sur l'échelle ETDRS est jugée cliniquement significative. Quant à l'épaisseur centrale de la rétine, celle-ci a diminué plus rapidement dans le groupe traité que dans celui recevant l'injection simulée. Ce constat est important, car plus longtemps la macula est exposée au processus inflammatoire, plus importants seront les dommages à la vision. En tenant compte de l'ensemble de ces résultats, les experts estiment que l'implant de fluocinolone à 0,19 mg est cliniquement plus efficace qu'une injection simulée.

Des analyses secondaires ont montré qu'une perte d'efficacité significative du traitement sur la variation moyenne de la MAVC entre le 9^e et le 18^e mois est notée chez les patients phaqes, en raison de l'apparition ou de la progression de cataractes. Toutefois, après l'opération de la cataracte, on note une amélioration progressive de leur vision et leurs résultats rejoignent ceux des patients pseudophaques au 24^e mois. Après 12 mois de traitement et selon les critères préspecifiés, la proportion de patients qui ont reçu un, deux ou trois retraitements avec l'implant de fluocinolone est de 75 %, 23 % et 3 %, respectivement. Une proportion plus grande de patients a reçu le traitement de secours au laser dans le groupe recevant l'injection simulée (60 %) comparativement au groupe recevant la fluocinolone (40 %).

Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe traité sont l'apparition de cataractes chez les patients phaqes, soit environ 41 % comparativement à 7 % dans le groupe recevant l'injection simulée. Près de 75 % de tous les patients phaqes traités à la fluocinolone ont développé une cataracte et ont subi une opération pour la retirer, ce qui ne préoccupe pas les experts. Par contre, ils s'inquiètent de l'augmentation de la pression intraoculaire, inhérente à l'utilisation de corticostéroïdes. Il s'agit d'un effet indésirable dont la morbidité est importante, car il est susceptible de causer une perte permanente de la vision. Le traitement topique utilisé pour réduire la pression intraoculaire peut s'avérer insuffisant et le retrait chirurgical de l'implant est alors requis. Il s'agit d'une chirurgie importante qui comporte des risques d'infection.

La publication de Campochiaro (2012) présente les résultats des études FAME A et B après une période de suivi de 36 mois. Les résultats, bien qu'exploratifs, suggèrent que la proportion de patients ayant une amélioration de la MAVC d'au moins 15 lettres se maintient jusqu'à 36 mois. Il en est de même pour l'ensemble des résultats. Le profil d'innocuité est comparable à celui observé à 24 mois.

Comparaison avec d'autres traitements

Une MAEnR non publiée, dont le but est de comparer l'efficacité et l'innocuité de la fluocinolone aux autres traitements de l'OMD, a été appréciée :

- La méthodologie utilisée, une approche bayésienne avec un modèle à effet fixe et aléatoire, est bien explicitée et adéquate.
- La majorité des études retenues évaluent l'effet des anti-VEGF. Or, ces agents ne sont pas des comparateurs adéquats de la fluocinolone. Seule la dexaméthasone constitue un comparateur

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

approprié, et ce pour la population pseudophaque seulement, car il s'agit d'un corticostéroïde sous forme d'implant inscrit sur les listes des médicaments.

- Plusieurs sources d'hétérogénéité ont été relevées. La conception des études diffère d'un essai à l'autre, en ce qui concerne les caractéristiques de base des populations quant à la durée du diabète et la variation de l'HbA1c, notamment. De plus, les études présentent des schémas thérapeutiques et des thérapies de secours permises différents.
- Les auteurs n'ont pas procédé à des ajustements permettant d'amoindrir les différences entre les études, notamment au niveau du taux d'abandons élevé dans l'étude MEAD (Boyer 2014) qui évalue la dexaméthasone.

Cette MAenR s'est révélée de valeur limitée en raison des nombreuses limites relevées. Néanmoins, les experts considèrent que les résultats viennent appuyer leur avis selon lequel l'efficacité de la fluocinolone est semblable à celle de la dexaméthasone, en implant. En effet, il est reconnu que les différents corticostéroïdes possèdent tous un effet anti-inflammatoire important.

La méta-analyse du fabricant ne permet pas de comparer l'innocuité de la fluocinolone à celle de la dexaméthasone, ce qui est déploré. Toutefois, l'INESSS juge probable que le profil d'effets indésirables ces deux corticostéroïdes, qui consistent principalement en la survenue ou la progression de cataractes ainsi qu'en la hausse de la pression intraoculaire, soit semblable puisqu'il s'agit d'un effet de classe bien connu.

Perspective du clinicien

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

Selon les cliniciens, les plus récentes lignes directrices canadiennes sur la rétinopathie (Altomare 2018) en matière de traitement de l'OMD placent l'usage des anti-VEGF en première intention de traitement de l'OMD en raison de leur efficacité à améliorer l'acuité visuelle et à réduire l'épaisseur de l'œdème maculaire. La thérapie au laser est plutôt utilisée lorsque la vision centrale n'est pas impliquée. Les corticostéroïdes sont de puissants anti-inflammatoires et anti-œdémateux, utiles pour traiter la composante inflammatoire de l'OMD. Au début de l'atteinte oculaire, l'œdème est principalement causé par la présence de facteurs de croissance endothéliale. La composante inflammatoire est davantage présente lorsque l'OMD tend à se chroniciser et que les anti-VEGF ne sont plus efficaces. Il est alors indiqué d'essayer les corticostéroïdes en injection intravitréenne.

La triamcinolone (Kenalog^{MC}) est un corticostéroïde largement utilisé, en association ou non avec le laser, malgré l'absence d'indication officielle pour l'OMD. Sa courte durée d'action, d'environ trois mois, est appréciée compte tenu du fait que les corticostéroïdes sont associés à un taux élevé de cataractes chez les patients phaqes et de glaucome comparativement aux anti-VEGF. La grande majorité des patients phaqes devront être opérés pour retirer une cataracte dans l'année qui suit l'implantation intravitréenne. Or, la présence d'un corticostéroïde pourrait s'avérer bénéfique puisqu'il facilite la récupération postopératoire du patient. Par la suite, ces patients vont présenter une acuité visuelle semblable à celles des patients initialement pseudophaques. L'usage d'implants dont la durée d'action est beaucoup plus longue demeure une source d'inquiétudes pour de nombreux ophtalmologistes, car ceux-ci redoutent l'apparition d'un glaucome. Cela explique en partie, selon eux, pourquoi l'implant

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

hydrosoluble de dexaméthasone est peu utilisé pour le traitement de l'OMD. L'implant de fluocinolone est non biodégradable et la fluocinolone a des propriétés liposolubles; c'est pourquoi moins d'implants de fluocinolone sont requis sur une même période comparativement à ceux de dexaméthasone. Les corticostéroïdes sont souvent utilisés pour traiter la composante inflammatoire d'un OMD chronique, mais ils peuvent aussi s'avérer utiles pour traiter des patients ayant un OMD non chronique, lorsque les anti-VEGF s'avèrent inefficaces, contre-indiqués ou non tolérés, par exemple.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre de l'Association québécoise des retraité(e)s des secteurs public et parapublic (AQRP). Cette association appuie l'inscription d'Iluvien^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'OMD.

Il est mentionné que les conséquences de cette maladie sont dévastatrices, allant de l'incapacité à reconnaître les visages, à conduire sa voiture et à effectuer de simples tâches de la vie quotidienne. Il est essentiel d'offrir aux personnes âgées des options de traitement valables et appropriées à leurs besoins, en vue de conserver leur qualité de vie et leur autonomie. La société a intérêt à préserver la capacité de participation des aînés à leur communauté.

Cette lettre rapporte aussi qu'Iluvien^{MC} est un traitement novateur qui, contrairement à d'autres, ne requiert pas une logistique importante ni de nombreux déplacements pour les patients. Les essais cliniques (FAME) ont montré des avantages considérables par rapport aux traitements actuellement disponibles.

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 fluocinolone est démontrée pour le traitement de l'OMD.

Motifs de la position unanime

- L'implant de fluocinolone à 0,19 mg est cliniquement plus efficace qu'une injection simulée. En effet, la proportion de patients qui présentent un gain de la MAVC d'au moins 15 lettres ainsi qu'une amélioration, bien que très modeste, de la MAVC est plus importante dans le groupe traité à la fluocinolone. De plus, la diminution de l'épaisseur centrale de la rétine est plus importante dans le groupe traité que dans celui recevant l'injection simulée.
- Les corticostéroïdes provoquent l'apparition de cataractes chez les patients phaqes. Toutefois, les patients phaqes ayant subi une chirurgie de la cataracte et traités à la fluocinolone améliorent leur vision de façon semblable à celle des patients pseudophaques, à 24 mois de traitement.
- L'augmentation de la pression intraoculaire occasionnée par l'implant de fluocinolone est l'effet indésirable le plus préoccupant, car sa morbidité est importante.
- Le comparateur de la fluocinolone est la dexaméthasone, un autre corticostéroïde sous forme d'implant dont le profil d'efficacité et d'innocuité est comparable. En accord avec les lignes directrices canadiennes sur la rétinopathie et la pratique actuelle, l'INESSS est d'avis que la fluocinolone devrait être utilisée seulement lorsque l'usage d'un anti-VEGF n'est plus

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

efficace, plus toléré ou est non indiqué.

- L'implant de fluocinolone ne répond pas à un besoin de santé. Toutefois, l'administration moins fréquente de cet implant par rapport à celui de dexaméthasone peut représenter un avantage pour certains patients, dont ceux pour qui les déplacements fréquents ou l'éloignement des centres de traitement sont une contrainte importante.

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

Le prix de vente garanti d'un implant de fluocinolone est de 7 770 \$. Sur une période de 36 mois, selon qu'il est administré une ou deux fois, son coût de traitement par œil atteint est de 7 770 ou 15 540 \$. Il est identique ou supérieur à celui de l'implant de dexaméthasone, qui varie de 1 295 à 7 770 \$, pour une à six administrations, respectivement.

Du point de vue pharmacoeconomique, 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'implant de fluocinolone en ajout aux meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien, chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur pour le traitement de l'OMD. Cette analyse repose sur les données des études FAME A et B. En complément, le fabricant a soumis une analyse coût-conséquences comparant également l'implant de fluocinolone aux meilleurs soins de soutien.

Pour les patients pseudophaques, ces analyses s'avèrent d'une valeur limitée selon l'INESSS, car il ne considère pas que les soins de soutien constituent un comparateur adéquat à l'implant de fluocinolone. En effet, ces patients peuvent recevoir comme traitement l'implant de dexaméthasone actuellement inscrit sur les listes des médicaments. Bien que la MAenR soumise comporte des limites, les résultats de la comparaison tendent à montrer que ces deux implants sont d'une efficacité similaire. De plus, l'avis des experts appuie ces résultats attestant une comparabilité. En ce qui concerne l'innocuité, notamment en raison d'un effet de classe bien connu des corticostéroïdes, il est jugé probable que le profil d'effets indésirables des deux implants soit semblable, effets consistant principalement en la survenue ou la progression de cataracte ainsi qu'en la hausse de la pression intraoculaire. Ainsi, compte tenu d'une efficacité et d'une innocuité comparables entre l'implant de fluocinolone et celui de dexaméthasone, une analyse de minimisation des coûts est réalisée par l'INESSS pour la population pseudophaque.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le fluocinolone à la dexaméthasone, tous deux en implant, pour le traitement des patients pseudophaques atteints d'œdème maculaire diabétique (INESSS)

Perspective MSSS	Coût de traitement sur 3 ans ^a	
Médicaments	Implant de fluocinolone	Implant de dexaméthasone
SCÉNARIO DE BASE ^{b,c}	10 312 \$	5 870 \$
BORNE INFÉRIEURE ^d	7 943 \$	1 468 \$
BORNE SUPÉRIEURE ^e	15 838 \$	8 568 \$

a Ce coût tient compte du coût des services professionnels du médecin pour son acte d'implantation intra-oculaire de l'implant de médicament (125 \$) et de ceux du pharmacien, ainsi que de la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations tiennent compte d'une moyenne de 1,3 implant de fluocinolone (70 % des patients avec un implant et 30 % avec deux) (FAME A et B) et de 4,1 implants de dexaméthasone, suivant l'étude MEAD (Boyer 2014).

c La perspective sociétale a un impact marginal sur les résultats. En effet, bien que la fréquence d'administration des deux implants soit différente, l'effet sur la perte de productivité serait faible, car l'implantation pourrait coïncider avec les visites de suivi.

d Les estimations tiennent compte d'un seul implant de fluocinolone et de dexaméthasone.

e Les estimations tiennent compte de deux implants de fluocinolone et de six implants de dexaméthasone, soit le nombre maximal attendu d'après la posologie recommandée dans la monographie d'Iluvien^{MC} et d'Ozurdex^{MC}, respectivement.

Ainsi, selon cette analyse de minimisation de coût, le coût de l'implant de fluocinolone est plus élevé que celui de dexaméthasone.

Pour ce qui est de la population phaïque, l'INESSS ne peut pas statuer sur l'efficacité de la fluocinolone. De fait, la modélisation de l'analyse coût-utilité soumise par le fabricant n'intègre pas spécifiquement les données de ce sous-groupe de patients. De plus, elle ne permet pas de tenir compte de l'évolution des patients de l'état phaïque vers celui de pseudophaïque. Toutefois, l'INESSS est conscient du fait que les patients restent transitoirement phaïques et que la majorité devient pseudophaïque dans un horizon temporel relativement court; ainsi, ils seront pris en charge rapidement par l'implant de dexaméthasone.

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'OMD est une affection répandue et sa prévalence augmente en raison du vieillissement de la population dans les pays industrialisés et de l'alimentation occidentale qui favorise l'apparition du diabète à un plus jeune âge. La déficience visuelle causée par l'OMD entraîne des répercussions importantes sur les plans social et émotionnel. Les personnes aux prises avec cette atteinte perdent leur indépendance, ont moins d'interactions sociales, sont moins aptes au travail et ont de la difficulté à effectuer les activités de la vie quotidienne. Des symptômes dépressifs peuvent également s'ajouter. Au Canada, la baisse de la vision se situe au premier rang des affections importantes pour ce qui est des coûts directs en santé, essentiellement en raison de la perte de productivité. Dans ce contexte, un gain de vision de quelques lettres peut avoir des conséquences importantes sur la qualité de vie des personnes atteintes d'OMD.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 de l'implant de fluocinolone pour le traitement de l'OMD chez les patients ayant déjà reçu un traitement par anti-VEGF. 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 patients couverts par la RAMQ	3 500 000	s. o.
Prévalence estimée sur la première année de l'analyse	20/100 000	s. o.
Augmentation annuelle de la prévalence	■ %	s. o.
Proportion de patients ne répondant pas aux anti-VEGF	■ %	s. o.
Taux de pénétration du marché par les implants de corticostéroïdes	■ %, ■ % et ■ %	s. o.
Nombre de patients pseudophaques admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	82, 86 et 91 ^a
Proportion de patients nécessitant un traitement dans un oeil/deux yeux	■ %/■ %	s. o.
Nombre d'ordonnances d'un implant de corticostéroïde	■, ■ et ■	s. o.
Proportion de patients phaqes	s. o.	30 %
Nombre de patients phaqes admissibles au traitement (sur 3 ans)	s. o.	35, 37 et 39
Nombre total de patients admissibles (sur 3 ans)	s. o.	117, 123 et 130
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
<i>PATIENTS PSEUDOPHAQUES</i>		
Parts de marché de l'implant de fluocinolone (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	40 %, 60 % et 80 %
Provenance de ses parts de marché	Implant de dexaméthasone	Implant de dexaméthasone
<i>PATIENTS PHAQUES</i>		
Parts de marché de l'implant de fluocinolone (sur 3 ans)	s. o.	40 %, 60 % et 80 %
Provenance de ses parts de marché	s. o.	MSS
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen de traitement		
Implant de fluocinolone	■ \$/ordonnance	10 149 \$ ^b
Implant de dexaméthasone	■ \$/ordonnance	5 506 \$ ^b

MSS : Meilleurs soins de soutien; s. o. : Sans objet.

- a Estimé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ de l'implant de dexaméthasone sur la période comprise entre 2016 et 2019. Il correspond au nombre de patients pseudophaques admissibles au traitement.
- b Coût moyen sur 3 ans pour un patient qui commence son traitement à l'année 1. Sur les années 2 et 3, il est plutôt de 8 960 et 4 081 \$, considérant que les patients recevront en moyenne environ 1 et 3 implants de fluocinolone et dexaméthasone, respectivement. Tous ces coûts tiennent compte du coût moyen des services professionnels du pharmacien ainsi que de la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ pour le remboursement de ■ ordonnances d'implants de fluocinolone.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié certains paramètres, notamment :

- Nombre de patients admissibles au traitement : Le fabricant l'estime à partir d'une approche épidémiologique. L'INESSS l'estime plutôt en faisant une projection à partir des statistiques de facturation de la RAMQ de l'implant de dexaméthasone sur la période s'étendant de 2016 à 2019. De plus, contrairement à ce dernier qui n'a l'indication de remboursement que pour le traitement des patients pseudophaques, l'implant de fluocinolone sera également administré aux patients phaqes. D'après les experts consultés, environ 30 % des patients atteints d'OMD seraient phaqes. Ces modifications augmentent le nombre de patients à traiter et, par conséquent, l'impact budgétaire.
- Proportion de patients ayant un traitement unilatéral : Le fabricant estime que ■ % des patients auraient une atteinte bilatérale et donc, qu'ils nécessiteraient un traitement des deux yeux. Toutefois, selon la monographie du produit, l'administration bilatérale n'est pas recommandée. Ainsi, l'INESSS retient cette hypothèse dans ses analyses, ce qui diminue l'impact budgétaire.
- Parts de marché : Le fabricant estime que l'implant de fluocinolone irait chercher ■ du marché de l'implant de dexaméthasone. L'INESSS retient des parts de marché moins importantes que celles du fabricant, car l'implant de dexaméthasone est remboursé depuis quelques années et, de fait, connu des cliniciens. De plus, il tient compte d'une prise graduelle de ces parts de marché au cours des années. Cette modification diminue l'impact budgétaire.
- Coût moyen de traitement : L'INESSS l'estime à partir des hypothèses retenues dans l'analyse pharmacoéconomique, selon lesquelles, sur un horizon de trois ans, les patients recevraient en moyenne 1,3 implant de fluocinolone et 4,1 implants de dexaméthasone, respectivement. Ces hypothèses reposent sur les données cliniques des études FAME et MEAD. Pour les patients qui commencent un traitement à partir de la deuxième année de l'analyse, il est plutôt considéré qu'ils recevront en moyenne environ 1 et 3 implants de fluocinolone et dexaméthasone, respectivement.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Iluvien^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	470 418 \$	478 973 \$	672 399 \$	1 621 790 \$
Nombre de personnes	47	48	67	162 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	290 949 \$	386 086 \$	608 798 \$	1 285 832 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			907 816 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			2 002 695 \$

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

b Nombre total de patients nouvellement traités.

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 d'une diminution de 25 % des prises de parts de marché de l'implant de fluocinolone dans les trois premières années (30 %, 45 % et 60 %) pour les pseudophaques et pour les phaqes.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une moyenne de 2 implants de fluocinolone et de six implants de dexaméthasone sur 3 ans.

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

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, le traitement de 162 patients avec l'implant de fluocinolone engendrerait des coûts additionnels de 1,2 M\$ sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant son inscription sur les listes.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Iluvien^{MC} dans la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique, si certaines conditions sont respectées.

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

Motifs de la position unanime

- L'implant de fluocinolone à 0,19 mg est cliniquement plus efficace qu'une injection simulée. En effet, la proportion de patients qui présentent un gain de la MAVC d'au moins 15 lettres ainsi qu'une amélioration, bien que très modeste, de la MAVC est plus importante dans le groupe traité à la fluocinolone. De plus, la diminution de l'épaisseur centrale de la rétine est plus importante dans le groupe traité que dans celui recevant l'injection simulée.
- L'augmentation de la pression intraoculaire occasionnée par l'implant de fluocinolone est l'effet indésirable le plus préoccupant, car sa morbidité est importante.
- Le comparateur de la fluocinolone est la dexaméthasone, un autre corticostéroïde sous forme d'implant inscrit sur les listes des médicaments. Leur profil d'efficacité et d'innocuité est comparable.
- En accord avec les lignes directrices canadiennes sur la rétinopathie et la pratique actuelle, l'INESSS est d'avis que la fluocinolone devrait être utilisée seulement lorsque l'usage d'un anti-VEGF n'est plus efficace, plus toléré ou non indiqué.
- L'implant de fluocinolone ne répond pas à un besoin de santé. Toutefois, l'administration moins fréquente de cet implant par rapport à celui de dexaméthasone peut représenter un avantage pour certains patients.
- Comparativement à l'implant de dexaméthasone, l'implant de fluocinolone est une stratégie non efficiente pour la population pseudophaque. Pour les patients phaqes, l'efficacité de l'implant de fluocinolone ne peut être évaluée.
- Des coûts d'environ 1,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription d'Iluvien^{MC} dans la section des médicaments d'exception constituerait une décision responsable, juste et équitable si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

À partir de l'analyse soumise, chaque réduction du prix de 1 % de l'implant de fluocinolone diminue l'impact budgétaire net de 16 218 \$.

Ozurdex^{MC}

Par souci de cohérence avec les recommandations émises dans les présents travaux, l'INESSS recommande également à la ministre de modifier l'indication reconnue sur les listes des médicaments de l'implant de dexaméthasone, afin qu'elle devienne la suivante :

- ◆ pour le traitement de la déficience visuelle due à un oedème maculaire diabétique chez les patients pseudophaques lorsque le traitement **avec par un anti-VEGF n'est pas approprié est inefficace, contre-indiqué ou non toléré**. L'oeil à traiter doit également satisfaire aux 2 critères suivants :
 - acuité visuelle optimale après correction entre 6/15 et 6/60;
 - épaisseur du centre de la rétine supérieure ou égale à 300 µm.

Les autorisations sont accordées pour une durée maximale d'un an, avec un maximum d'un implant par 6 mois par œil.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle mesurée sur l'échelle de Snellen et une stabilisation ou une amélioration de l'œdème maculaire évaluée par une tomographie de cohérence optique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Altomare F, Kherani A, Lovshin J. Clinical Practice Guidelines Committees – Retinopathy. Can J Diabetes 2018;42(1):S210-6.
- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et coll. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology 2014;121:1904-14.
- Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et coll. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011;118(4):626-35.
- Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et coll. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology 2012;119(10):2125-32.
- Petrella RJ, Blouin J, Davies B, et coll. Prevalence, demographics, and treatment characteristics of visual impairment due to diabetic macular edema in a representative Canadian cohort. J Ophthalmol. 2012;2012:159167.

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).

NERLYNX^{MC} – Cancer du sein précoce

Avis transmis à la ministre en novembre 2019

Marque de commerce : Nerlynx

Dénomination commune : Nératinib (maléate de)

Fabricant : Knight

Forme : Comprimé

Teneur : 40 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Nerlynx^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement adjuvant prolongé du cancer du sein précoce, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

À l'intention du public

Le nératinib (Nerlynx^{MC}) est un médicament utilisé pour le traitement du cancer du sein précoce et surexprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique humain (HER2). La surexpression du HER2 est présente chez 15 à 25 % des patientes atteintes de cancer du sein. Chez ces personnes, le risque de récurrence et de mortalité est plus élevé que chez celles dont le cancer ne présente pas cette caractéristique. Le traitement actuel consiste en une combinaison d'options parmi les suivantes : une chirurgie, une chimiothérapie, un médicament ciblant le HER2 ou de la radiothérapie. Une hormonothérapie peut s'ajouter si le cancer est positif pour les récepteurs hormonaux (RH+). Le but de ce traitement est d'éliminer toute trace de la maladie et d'augmenter les chances de guérison.

L'efficacité et les effets indésirables du nératinib ont été évalués dans une étude de bonne qualité, qui a pour but de comparer ce médicament à un placebo, tous deux administrés pendant une année à la suite du trastuzumab (Herceptin^{MC}), un médicament ciblant également le HER2. Actuellement, lorsque les patientes ont achevé le traitement au trastuzumab, elles ne reçoivent pas d'autre thérapie ciblée. Dans la population totale de l'étude, les résultats montrent que le nératinib diminue modestement le risque de récurrence de la maladie. De plus, selon les données disponibles, on ne sait pas si le nératinib prolonge la vie. Par ailleurs, ce médicament cause fréquemment des diarrhées sévères, mais qui peuvent être partiellement contrôlées par des médicaments appropriés. Finalement, le nombre de patientes admissibles au traitement et qui pourraient être traitées au Québec est relativement faible en raison de l'évolution récente des options de traitement.

L'indication à évaluer cible un sous-groupe de patientes de cette étude pour lequel le bénéfice pourrait être plus important. Il s'agit des patientes dont le cancer est RH+ et qui ont achevé le traitement au trastuzumab depuis moins de 12 mois. L'INESSS juge que les données évaluées sont trop incertaines pour démontrer des bienfaits supplémentaires de ce traitement dans le sous-groupe de patientes visées par l'indication. De plus, il est préoccupé par les diarrhées graves qu'il peut provoquer. En conséquence, il considère que le nératinib ne comble pas le besoin d'une thérapie bien

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

tolérée qui réduit le risque de récurrence et prolonge la vie.

Ainsi, puisque la valeur thérapeutique du neratinib n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par la loi n'ont pas été évalués. Ceux-ci sont la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, les conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé d'inscrire ce médicament sur la liste, ainsi que l'opportunité de l'inscrire au regard de l'objet du régime général.

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.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le neratinib est un inhibiteur irréversible des tyrosines kinases associées aux portions intracellulaires des récepteurs transmembranaires HER1, HER2 et HER4. Il inhibe la phosphorylation de HER1 et HER2 ainsi que les voies de signalisation sous-jacentes menant à l'arrêt du cycle cellulaire et de la prolifération des cellules tumorales. Ce médicament s'administre par voie orale. Il est indiqué « pour le traitement adjuvant prolongé des femmes atteintes de cancer du sein au stade précoce à récepteurs hormonaux positifs avec surexpression/amplification de HER2 dans l'année suivant la fin d'un traitement adjuvant à base de trastuzumab ». Il s'agit de la première évaluation de Nerlynx^{MC} par l'INESSS, laquelle a commencé avant l'octroi de son avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquemment diagnostiquée et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. Selon les prévisions de la Société canadienne du cancer, 1 femme sur 8 sera atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie et 1 sur 33 en mourra. En 2019, il est estimé qu'environ 6 600 nouveaux cas de cancer du sein seront diagnostiqués et que 1 300 décéderont des suites de cette maladie au Québec. La surexpression du récepteur HER2 est présente chez 15 à 25 % des patientes ayant un cancer du sein invasif (Maurer 2018). Bien qu'elle soit prédictive d'une sensibilité aux inhibiteurs du HER2, elle demeure associée à une forme plus agressive de la maladie, à des taux de récurrence plus élevés, à des métastases au système nerveux central plus fréquentes et à un pronostic de survie plus sombre (Vrbic 2013, Maurer). Par ailleurs, une atteinte ganglionnaire est un facteur de mauvais pronostic tandis qu'un cancer sensible aux manipulations hormonales (positif pour les récepteurs hormonaux [RH+]) confère généralement un meilleur pronostic (Cianfrocca 2004). Cependant, l'amplification de HER2 peut entraîner une résistance ou une réponse sous-optimale à l'hormonothérapie. Par ailleurs, l'activation des voies de signalisation impliquant les récepteurs hormonaux peut entraîner une résistance à la thérapie ciblée contre le HER2. Ce phénomène est nommé *cross-talk* (Baselga 2017).

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

Selon certaines caractéristiques de la maladie, le traitement pharmacologique du cancer du sein précoce HER2+ peut être amorcé avant ou après la chirurgie, soit en néoadjuvant ou en adjuvant. Les patientes à plus haut risque de récurrence reçoivent généralement un traitement néoadjuvant dont l'objectif thérapeutique initial est la réponse pathologique complète (RCp), un marqueur informant sur le pronostic. Celui-ci consiste généralement en un régime de chimiothérapie à base d'une anthracycline ou d'une taxane pendant quelques mois. À ce traitement s'ajoute une thérapie ciblée inhibant le HER2, le trastuzumab, pendant un an au total. Ce médicament peut être remplacé par du trastuzumab emtansine (Kadcyla^{MC}) après la chirurgie, dans certains cas (von Minckwitz 2019). Compte tenu du fait que ce dernier n'a pas été évalué par l'INESSS et qu'il n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette indication, cette utilisation se fait suivant l'approbation par les comités de convenance de certains centres. Dans le cas où le cancer est sensible aux manipulations hormonales, une hormonothérapie d'une durée minimale de cinq ans est ajoutée. Malgré les traitements, jusqu'à 25 % des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce HER2+ ont une récurrence locorégionale ou progressent vers une maladie métastatique (Perez 2014, Cameron 2017, Slamon 2011).

Besoin de santé

La majorité des patientes ayant un cancer du sein précoce obtiendront une guérison grâce aux traitements et pourront reprendre leurs activités. Néanmoins, chez certaines, une récurrence à distance peut survenir. Cela est préoccupant, car bien qu'il existe des traitements à ce stade, leur visée est palliative. Parmi les récurrences à distance, notons la récurrence cérébrale dont la survie associée est de courte durée. L'évolution vers la maladie métastatique nuit grandement à la qualité de vie. Certaines tumeurs, en particulier celles exprimant plus faiblement le HER2 ou qui ont d'autres voies de signalisation telles que des récepteurs hormonaux positifs, pourraient répondre plus lentement ou de manière incomplète à une thérapie inhibant ces voies de signalisation. Cette mauvaise réponse peut se traduire cliniquement par une RCp non atteinte suivant un traitement néoadjuvant et un risque de récurrence accru. Des thérapies adjuvantes plus efficaces pour réduire la survenue de récurrences, qui permettraient de prolonger la vie et qui seraient bien tolérées, pourraient répondre à un besoin de santé non comblé.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude ExteNET (Chan 2016), complétée d'une mise à jour (Martin 2017), d'une analyse exploratoire de sous-groupes (Gnant 2017) et des données de qualité de vie (Delaloge 2019), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude ExteNET est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du neratinib à celles d'un placebo, à la suite d'un traitement standard pour le cancer du sein précoce HER2+ n'ayant pas récidivé. Cette étude a été réalisée sur 2 840 sujets. Les patientes devaient présenter un cancer de stade I à III et une atteinte ganglionnaire ou, en l'absence d'une telle atteinte, une tumeur supérieure à 1 cm. Les patientes devaient avoir achevé un traitement adjuvant au trastuzumab depuis un maximum de deux ans et ne devaient pas avoir reçu pour leur cancer du sein un médicament ciblant le HER1 ou le HER2 autre que ce dernier. Les patientes ayant atteint une RCp suivant un traitement néoadjuvant étaient exclues. L'indice fonctionnel selon l'ECOG devait être de 0 ou 1. Une stratification a été réalisée selon trois facteurs : les récepteurs hormonaux (positifs ou négatifs), le niveau d'atteinte ganglionnaire (0, 1 à 3 ou ≥ 4 ganglions atteints) et l'administration du trastuzumab (concomitante ou séquentielle avec la chimiothérapie). 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).
--

patientes ont été réparties pour recevoir le nératinib à une dose de 240 mg une fois par jour ou un placebo sur une durée d'un an. Le traitement était cessé dans le cas d'une récurrence, de l'apparition d'un nouveau cancer du sein ou d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs, les doses pouvaient être réduites.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans maladie invasive (SSMI) à deux ans. Il s'agit d'un paramètre composé qui inclut la récurrence invasive ipsilatérale, contralatérale, locale/régionale, à distance ou le décès. Aucun ajustement du risque alpha pour la multiplicité des analyses des paramètres d'évaluation secondaires, ni analyse préplanifiée de sous-groupes n'était prévu. Plusieurs amendements au protocole ont eu lieu en cours d'étude avec ajustement du plan statistique dans certains cas. Parmi ceux-ci, notons les principaux changements suivants :

- Critères d'inclusion plus restreints pour cibler une population à plus haut risque de récurrence. Cet amendement est survenu lorsque 56 % du recrutement a eu lieu. La taille d'échantillon a été ajustée à la suite de cette modification. Cette population est ci-après nommée « population amendée ». Les critères sont les suivants :
 - patientes dont le cancer est de stade II ou III et qui ont une atteinte ganglionnaire;
 - patientes qui ont achevé le traitement au trastuzumab depuis 12 mois ou moins.
- Modification à deux reprises de la durée prévue du suivi. La dernière modification a nécessité l'obtention d'un nouveau consentement des sujets.
- Modification à deux reprises de la population incluse dans l'analyse du paramètre d'évaluation principal.

Une analyse de sensibilité a évalué la SSMI à cinq ans avec pour objectif d'évaluer la durabilité de l'effet. Les principaux résultats, à deux et cinq ans, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude ExteNET (Chan 2016, Martin 2017)

Paramètre d'efficacité ^{a,b}	Nératinib	Placebo	Différence (Δ %)	RRI (IC95 %) et valeur p
POPULATION EN INTENTION DE TRAITER (Nératinib : n = 1 420, Placebo : n = 1 420)				
SSMI à 2 ans ^c	93,9 %	91,6 %	2,3 %	0,67 (0,51 à 0,91), p = 0,0091
SSMI à 2 ans ^d	94,3 %	91,7 %	2,6 %	0,68 (0,51 à 0,91), p = 0,009
SSMI à 5 ans ^{d,f}	90,2 %	87,7 %	2,5 %	0,73 (0,57 à 0,92), p = 0,0083
POPULATION AMENDÉE (NÉRATINIB : N = 938, PLACEBO : N = 935) ^e				
SSMI à 2 ans ^c	92,9 %	89,8 %	3,1 %	0,66 (0,47 à 0,92), p = 0,013
SSMI à 2 ans ^d	93,1 %	89,9 %	3,2 %	0,67 (0,48 à 0,93), p = 0,016
SSMI à 5 ans ^{d,f}	88,8 %	85,1 %	3,7 %	0,70 (0,54 à 0,92), p = 0,010

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés; SSMI : Survie sans maladie invasive.

a Résultats exprimés en pourcentage de patients n'ayant pas expérimenté d'événement, dérivé de l'estimateur de Kaplan-Meier.

b La SSMI inclut la récurrence invasive ipsilatérale, contralatérale, locale/régionale, à distance ou le décès.

c Au 7 juillet 2014.

d Au 1^{er} mars 2017.

e Analyse de sensibilité incluant seulement les patientes considérées comme étant à haut risque, c.-à-d. avec ganglions positifs, et qui avaient achevé le traitement au trastuzumab depuis ≤ 1 an.

f Analyse de sensibilité.

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

- Cette étude est jugée d'un niveau de preuve élevé, car il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire et contrôlée avec placebo et elle est de bonne qualité.
- Un biais d'attrition est possible puisque moins de sujets ont achevé le traitement dans le groupe nératinib (61 %) que dans le groupe placebo (82 %), en raison d'une toxicité accrue. Cette observation limite la portée des résultats.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat puisque les patientes ne reçoivent pas de traitement ciblant le HER2 en pratique, une fois le traitement adjuvant au trastuzumab achevé. Toutefois, le pourcentage nettement plus élevé de diarrhées dans le groupe nératinib a pu compromettre l'insu.
- Le paramètre d'évaluation principal, la SSMI, est un paramètre intermédiaire à la survie globale. Ce paramètre est jugé pertinent pour évaluer l'efficacité d'un traitement adjuvant, car un gain de survie globale objectif pour un traitement adjuvant du cancer du sein nécessiterait un suivi de longue durée. Bien que cette extrapolation semble plausible, la corrélation entre la SSMI et la survie globale pour la condition évaluée demeure controversée dans les écrits scientifiques (Fiteni 2016, Saad 2019). Conséquemment, la survie globale demeure un paramètre souhaitable pour l'évaluation de ce traitement adjuvant.
- Plusieurs amendements au protocole modifiant la population sur laquelle porte le paramètre d'évaluation principal, les critères d'inclusion et la durée du suivi génèrent une incertitude sur plusieurs résultats qui sont par conséquent considérés comme exploratoires. En raison de ces amendements significatifs, il est difficile de bien circonscrire la population à laquelle les résultats sont applicables.
- Vu l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses pour les paramètres secondaires, à l'exception de la survie globale pour laquelle aucun résultat n'est actuellement disponible étant donné l'imaturité des données, tous les résultats concernant les autres paramètres d'évaluation secondaires sont considérés comme exploratoires.
- Cette étude inclut un nombre élevé de sujets. La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les sujets étaient bien répartis entre les groupes. La stratification a été effectuée selon des facteurs jugés pertinents. Très peu de sujets ont été perdus de vue au suivi et le pourcentage de déviations majeures au protocole est acceptable.
- Les caractéristiques de base des patientes sont globalement bien détaillées, à l'exception de la taille de la tumeur qui était inconnue pour 19 % des sujets. Les patientes sont d'un âge médian de 52 ans, 53 % sont postménopausées, 77 % ont une atteinte ganglionnaire et 57 % ont une tumeur RH+. La durée de traitement par le trastuzumab est d'environ 11,5 mois. La population étudiée correspond globalement à celle qui serait traitée à ce stade de la maladie au Québec. Le pourcentage de patients avec ganglions positifs est élevé, mais représentatif de la population qui serait traitée au Québec, selon les cliniciens. Toutefois, la proportion de patientes traitées en néoadjuvant serait plus élevée que celle observée dans l'étude (25 %). Il en résulte que peu de patientes seraient admissibles au nératinib selon le contexte étudié. En effet, les patientes atteignant une RCp et celles ne l'ayant pas atteint et ayant reçu le trastuzumab emtansine ne pouvaient recevoir le nératinib. Cela cause un problème de validité externe important.
- La proportion de sujets dont le statut HER2 a été confirmé par un laboratoire central n'était que d'environ 60 %. Un pourcentage significatif de ces patientes n'avait pas de surexpression du HER2 (14,1 %); elles ont tout de même été traitées. Cela a pu sous-estimer les résultats d'efficacité, comme en témoigne une analyse de sensibilité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 durée de suivi de 24 mois du paramètre d'évaluation principal est courte compte tenu du fait que les récives surviennent généralement dans les trois premières années suivant la fin du traitement au trastuzumab. La très grande majorité des patientes n'ayant pas récidivé après 5 à 7 ans peuvent être considérées comme guéries de leur cancer, selon les experts.
- L'évaluation de la SSMI au-delà de deux ans était à la discrétion de l'investigateur; elle n'était donc pas standardisée. De plus, 24 % des sujets n'ont pas consenti au suivi prolongé à cinq ans, ce qui fait que les résultats de cette analyse à plus long terme dans la population en intention de traiter incluent un pourcentage de censures important, ce qui les rend moins robustes.

Population totale

Les résultats obtenus lors de l'analyse primaire en 2014 montrent que le nératinib augmente de façon statistiquement significative la proportion de sujets avec SSMI à deux ans. Une différence de 2,3 % en valeur absolue et de 33 % en valeur relative est démontrée, ce qui signifie qu'il faut traiter 43 patientes pour prévenir 1 événement à 2 ans. Les courbes de Kaplan-Meier tendent à se séparer après quatre mois, ce qui indique l'apparition d'un bénéfice relativement tôt après le début du traitement. L'ampleur de ce gain est toutefois jugée cliniquement modeste. L'analyse subséquente, effectuée en 2017, suggère que l'effet pourrait se maintenir à plus long terme. Plusieurs amendements en cours d'étude modifient la population incluse dans les différentes analyses. Bien que la diminution du risque de développer des métastases cérébrales soit identifiée comme un besoin de santé important à combler, le très petit nombre d'événements (11 dans le groupe nératinib et 15 dans le groupe placebo) ne permet pas de tirer des conclusions sur cet aspect. La valeur p des paramètres secondaires dépasse 0,05, à l'exception de la survie sans maladie incluant le carcinome *in situ*. Cependant, ce résultat est considéré comme exploratoire puisque non ajusté pour la multiplicité des analyses. En ce qui concerne la survie globale, les résultats sont immatures. Cette analyse est prévue au protocole lorsque 248 décès seront survenus; au moment de la fermeture de la base de données en 2017, il y en a eu 121.

Innocuité

La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquent du nératinib (95,4 % contre 35,4 % pour le placebo). Elle est surtout de grades 3 ou 4 (40 % contre 2 %). Elle a mené à l'arrêt du traitement et à une réduction de la dose chez respectivement 16,8 % et 26,4 % des patientes traitées au nératinib. Il est à noter qu'une prophylaxie avec le lopéramide en début de traitement n'était pas obligatoire dans cette étude. Cependant, la monographie du produit la recommande actuellement. Une prise en charge agressive concernant la prophylaxie antidiarrhéique pourrait diminuer l'incidence de la diarrhée de grade 3 ou plus, comme rapporté dans l'étude CONTROL (Hurvitz 2017, Barcenas 2019).

Les autres effets indésirables de tous grades confondus les plus fréquemment rapportés sont les nausées (43,0 % contre 22 %), la fatigue (27 % contre 20 %), les vomissements (26 % contre 8 %) et les douleurs abdominales (36 % contre 15 %). Ils sont majoritairement de grades 1 ou 2. Mis à part la diarrhée, les autres effets indésirables sévères sont survenus chez moins de 4 % des sujets ayant reçu le nératinib. Ce médicament ne semble pas affecter négativement la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) (1 % de grade ≥ 2 dans chaque groupe), ce qui est rassurant. L'intensité relative de la dose était de 82 % pour le nératinib contre 98 % pour le placebo. Le profil de toxicité du nératinib est jugé défavorable pour cette population qui présente majoritairement un très bon état fonctionnel.

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

L'étude ExteNET (Delaloge) a évalué la qualité de vie des patientes, du début à la fin du traitement au nératinib, au moyen des questionnaires validés *EuroQol-5 Dimension 3-level* (EQ-5D-3L) et *Functional assessment cancer therapy-breast* (FACT-B) v.4. La qualité de vie est un paramètre exploratoire de l'étude. Plus de 85 % des personnes ont répondu aux questionnaires à chacune des évaluations. Il ressort notamment de ces analyses une diminution de la qualité de vie plus importante avec le nératinib qu'avec le placebo au mois 1. La différence est statistiquement, mais non cliniquement, significative selon les seuils de signification clinique préétablis pour ces questionnaires. Par la suite, la différence entre les deux groupes s'atténue et la qualité de vie se maintient. Il ressort de ces analyses que le nératinib ne semble pas globalement affecter la qualité de vie des patientes qui le reçoivent.

Sous-population ciblée

L'indication de Santé Canada cible les patientes dont le cancer est positif pour les récepteurs hormonaux et qui ont achevé un traitement au trastuzumab depuis un maximum de 1 an. Cela vient du fait que le bénéfice observé dans ce sous-groupe de sujets de l'étude ExteNET semble être plus important. Cette analyse est cependant de nature exploratoire. Par conséquent, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Parmi les sujets de ce sous-groupe, 670 ont reçu le nératinib et 664, le placebo. Les résultats de cette sous-population de l'étude ExteNET sont publiés sous forme d'une affiche. Ils ont été présentés au congrès du *San Antonio Breast Cancer Symposium* en 2017 (Gnant). Les résultats montrent une différence de la SSMI de 4,5 % en valeur absolue après 2 ans. Ceci correspond à un rapport des risques instantanés de 0,49 (Intervalle de confiance à 95 % : 0,30 à 0,78, $p = 0,002$). Les éléments-clés relevés pendant l'analyse des résultats de ce sous-groupe sont les suivants :

- Cette analyse n'était pas préspecifiée au protocole.
- La puissance de l'étude n'a pas été calculée à partir de la taille d'échantillon de ce sous-groupe.
- Des différences sont observées entre la population en intention de traiter et la population du sous-groupe évalué, notamment sur le pourcentage de patientes avec une atteinte ganglionnaire et le délai entre la fin du traitement par le trastuzumab et le début de celui par le nératinib ou le placebo. La population incluse dans ce sous-groupe est considérée comme à risque plus élevé de récurrence.
- Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des tests statistiques vu les comparaisons multiples des sous-groupes, ce qui augmente la probabilité d'erreur de type I.
- Il n'y a pas eu de test d'interaction réalisé dans ce sous-groupe spécifique. On ne peut donc pas exclure que les différences observées soient le fruit du hasard.
- Il existe une plausibilité biologique permettant de croire que le nératinib procure un bénéfice clinique supérieur aux patientes dont le cancer est positif pour les récepteurs hormonaux. Cependant, il n'y a pas d'étude confirmant que l'ajout d'une seconde thérapie ciblée contre le HER2 aurait une efficacité supérieure dans cette sous-population.
- La fréquence des métastases cérébrales comme premier site de la récurrence n'a pas été documentée dans cette analyse de sous-groupe.

En raison des limites méthodologiques de cette analyse, on ne peut conclure avec certitude à un bénéfice plus important dans ce sous-groupe que dans la population en intention de traiter.

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

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du nératinib, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patiente ou de groupe de patientes.

Perspective du clinicien

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

Les cliniciens considèrent que le bénéfice observé avec le nératinib sur la diminution des récurrences dans la population totale de l'étude est modeste, comparativement au placebo. Certains cliniciens considèrent que le profil d'innocuité du nératinib est défavorable, notamment en raison de la fréquence et de la gravité des diarrhées qu'il provoque, tandis que d'autres cliniciens sont plutôt d'avis qu'il s'agit d'un effet indésirable dont la fréquence et la gravité peuvent être réduites par l'administration d'anti diarrhéiques. Ainsi, les patientes pouvant recevoir le nératinib devraient être rigoureusement sélectionnées en fonction de leur risque de récurrence, de leurs antécédents médicaux et de leur motivation à entreprendre ce traitement, afin de rendre le rapport entre les risques et les bénéfices mieux équilibré. Par conséquent, les cliniciens considèrent ce médicament s'adresse davantage aux patientes à haut risque de rechute, comme la population amendée de l'étude.

En ce qui concerne l'appréciation de l'analyse du sous-groupe sur laquelle est basée l'indication à évaluer, l'interprétation du résultat ne fait pas consensus entre les différents cliniciens. Celle-ci dépend de l'importance accordée aux considérations méthodologiques, à l'incertitude des données et à l'appréciation du besoin de santé. Les oncologues rapportent que dans leur pratique, les patientes avec un cancer du sein dit « triple positif » (soient celles dont le cancer est HER+, positif pour les récepteurs oestrogéniques et pour les récepteurs progestatifs) ont plus souvent des métastases viscérales au moment de la récurrence, ce qui affecte négativement le pronostic. Le besoin de santé non comblé est donc considéré comme plus grand dans cette sous-population que dans la population totale de l'étude.

Peu de patientes seraient admissibles au nératinib dans le contexte de l'étude pivot, car il y a eu des changements importants à la conduite clinique récemment. En effet, de plus en plus de patientes avec un cancer du sein présentant une atteinte ganglionnaire reçoivent un traitement néoadjuvant (Cardoso 2019, NCCN 2019). Si celles-ci atteignent une RCp, elles observent leur traitement au trastuzumab après la chirurgie (ces patientes étaient inadmissibles à l'étude pivot). Si la RCp n'est pas atteinte, le trastuzumab pourrait, dans certains cas, être remplacé par le trastuzumab emtansine après la chirurgie, ce qui ferait que ces patientes ne seraient pas admissibles au nératinib (von Minckwitz). Compte tenu du fait que le trastuzumab emtansine n'a pas été évalué par l'INESSS et qu'il n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette indication, cette utilisation se fait suivant l'approbation par les comités de convenance de certains centres. Par conséquent, en raison de ces changements de pratique, la place du nératinib nécessite d'être mieux précisée, mais demeurerait pour les patientes non admissibles au trastuzumab emtansine ou qui n'ont pas eu de traitement néoadjuvant.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du nératinib n'est pas démontrée pour le traitement du cancer du sein précoce HER2+.

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

Motifs de la position majoritaire

- Le bénéfice clinique du nératinib en valeur absolue sur la SSMI dans la population totale de l'étude ExteNET est jugé modeste en comparaison du placebo.
- Les données évaluées ne démontrent pas d'avantage sur le risque de récurrence au système nerveux central en comparaison du placebo et aucun gain de survie global n'est démontré à ce jour.
- Bien que le bénéfice sur la SSMI semble supérieur dans le sous-groupe de personnes dont le cancer est RH+ et ayant achevé le trastuzumab depuis 1 an ou moins, le caractère exploratoire de ce résultat le rend incertain. Une étude de niveau de preuve supérieur est nécessaire pour envisager la possibilité de reconnaître une efficacité plus importante dans ce sous-groupe de patientes.
- La fréquence et la sévérité de la diarrhée sont importantes chez les patientes utilisant le nératinib. Le rapport entre les risques et les bénéfices est jugé très défavorable. Cela peut nuire aux activités des patientes qui ont généralement un excellent indice fonctionnel à ce stade de la maladie. Par ailleurs, une grande proportion de patientes serait exposée à des toxicités pouvant être sérieuses sans retirer de bénéfice de ce médicament.
- Il est attendu que la place du nératinib dans l'arsenal thérapeutique disponible au Québec serait marginale.
- Bien que le besoin de santé identifié soit important chez ces personnes dont le risque de récurrence est accru, les données sont insuffisantes pour conclure que le nératinib pourrait le combler.

Motifs de la position minoritaire

- Il y a une plausibilité biologique à une efficacité supérieure du nératinib pour les personnes visées par l'indication. L'ampleur de cet effet est considérée comme cliniquement significative.
- Bien que les données évaluées ne démontrent pas d'avantage sur le risque de récurrence au système nerveux central, une diminution des récurrences en général entraînerait également une diminution des récurrences au niveau du système nerveux central, ce qui éviterait des conséquences significatives et morbides sur l'état de santé de la patiente. Même si la corrélation entre le paramètre d'évaluation principal (la SSMI) et la survie globale n'est pas démontrée formellement, celle-ci demeure possible. Un long suivi est nécessaire avant de pouvoir conclure sur la survie globale.
- La diarrhée causée par le nératinib peut être prise en charge par une pharmacothérapie appropriée qui peut être amorcée en prévention, ce qui permet d'en réduire la fréquence et la gravité. En cas d'effets indésirables, le traitement peut être cessé pour permettre 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).

rétablissement rapide et sans séquelle. D'ailleurs, d'un point de vue global, le neratinib ne semble pas diminuer de façon cliniquement significative la qualité de vie des patientes.

- Le besoin de santé à combler est important, surtout chez les personnes dont le cancer est qualifié de « triple positif » et qui ont achevé leur traitement au trastuzumab depuis moins d'un an, étant donné leur risque accru de métastases viscérales à la récurrence, et pour lequel il existe des traitements, mais dont la visée est généralement palliative. Bien que le neratinib comblerait le besoin de santé de peu de patientes, cela demeure significatif puisque ces dernières n'auraient accès à aucun médicament pour réduire leur risque de récurrence métastatique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Barcenas CH, Hurvitz SA, Di Palma JA, et coll.** Effect of prophylaxis on neratinib associated diarrhea and tolerability in patients with HER2+ early-stage breast cancer: Phase II CONTROL trial. Abrégé présenté à ASCO 31 mai au 4 juin 2019, Chicago, Illinois.
- **Baselga J, Coleman RE, Cortés J, et coll.** Advances in the management of HER2-positive early breast cancer. *Crit Rev Oncology* 2017;119:113-22.
- **Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et coll.** 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer; final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017;389:1195-205.
- **Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et coll.** Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019.
- **Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et coll.** ExteNET Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):367-77.
- **Cianfrocca M, Goldstein LJ.** Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004;9(6):606-16.
- **Comité directeur des statistiques sur le cancer de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2019.
- **Delaloge S, Cella D, Ye Y, et coll.** Effects of neratinib on health-related quality of life in women with HER2-positive early-stage breast cancer : longitudinal analyses from the randomised phase III ExteNET trial. *Ann Oncol* 2019;30:567-74.
- **Fiteni F, Bonnetain F.** Surrogate end points for overall survival in breast cancer trials: a review. *The Breast* 2016;29:44-8.
- **Gnant M, Martin M, Holmes FA, et coll.** Efficacy of neratinib in hormone receptor-positive patients who initiated treatment within 1 year of completing trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2+ early stage breast cancer: subgroup analyses from the phase III ExteNET trial. Affiche présentée à San Antonio Breast Cancer Symposium 5 au 9 décembre 2017, San Antonio, Texas.
- **Hurvitz S, Chan A, Iannotti N, et coll.** Effects of adding budesonide or colestipol to loperamide prophylaxis on neratinib-associated diarrhea in patients with HER2+ early-stage breast cancer: the CONTROL trial. Affiche présentée à San Antonio Breast Cancer Symposium 5 au 9 décembre 2017, San Antonio, Texas.
- **Knights Therapeutics Inc.** Monographie de produit de Nerlynx^{MC}, 15 juillet 2019, 39p.
- **Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et coll.** Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-years analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(12):1688-700.
- **Maurer C, Tulpin L, Moreau M, et coll.** Risk factors for the development of brain metastases in patients with HER2-positive breast cancer. *ESMO Open* 2018;3(6):e000440.
- **National comprehensive cancer network (NCCN).** Breast cancer version 3.2019 Clinical practice guidelines in oncology, 2019: Fort Washington, Pennsylvania.

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

- **Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et coll.** Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3744-52.
- **Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T, et coll.** Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year; a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019;20(3):361-70.
- **Slamon D, Eiermann W, Robert N, et coll.** Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(14):1273-83.
- **von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et coll.** Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-28.
- **Vrbic S, Pejic I, Filipovic S, et coll.** Current and future anti-HER2 therapy in breast cancer. *J BUON* 2013;18(1);4-16.

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).

VYVANSE^{MC} – Trouble du déficit de l’attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Avis transmis à la ministre en novembre 2019

Marque de commerce : Vyvanse

Dénomination commune : Lisdexamfétamine (dimésylate de)

Fabricant : Shire

Forme : Comprimé à croquer

Teneurs : 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg et 60 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l’ensemble des aspects prévus par la loi, l’Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d’inscrire les comprimés à croquer de Vyvanse^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes avec un trouble déficitaire de l’attention avec ou sans hyperactivité, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d’exception

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ pour le traitement des personnes avec un trouble déficitaire de l’attention avec ou sans hyperactivité.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La lisdexamfétamine est un promédicament dont l’activité résulte principalement de sa biotransformation dans le sang en dextroamphétamine, son métabolite actif, ainsi qu’en L-lysine. Cette biotransformation permettrait une libération continue de la dextroamphétamine sur une période d’au moins 12 heures. La lisdexamfétamine est indiquée « pour le traitement des personnes avec un trouble déficitaire de l’attention avec ou sans hyperactivité ». Sous forme de capsule, la lisdexamfétamine (Vyvanse^{MC}) est inscrite sur les listes à la section des médicaments d’exception, aux teneurs de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg et 60 mg. Il s’agit de la première évaluation par l’INESSS de Vyvanse^{MC} sous forme de comprimé à croquer pour ces mêmes teneurs.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la lisdexamfétamine sous forme de capsules a déjà été reconnue par l’INESSS pour le traitement du trouble déficitaire de l’attention avec ou sans hyperactivité (INESSS [2011](#), [2016](#)).

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

L'appréciation de la valeur thérapeutique des comprimés à croquer de lisdexamfétamine, à la teneur de 60 mg, repose sur une étude de bioéquivalence non publiée. Puisque les formulations de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg et 60 mg de lisdexamfétamine sont proportionnelles entre elles, selon la politique « Bioéquivalence des formulations proportionnelles – Formes pharmaceutiques orales solides » de Santé Canada, une étude comparative de biodisponibilité n'est requise que pour une seule concentration, de préférence la plus forte commercialisée. À noter que la lisdexamfétamine et la dextroamphétamine ont été évaluées conjointement dans l'étude de bioéquivalence; toutefois, puisque la lisdexamfétamine est un promédicament, seuls les résultats se rapportant à son métabolite actif, la dextroamphétamine, ont été considérés. Des données non publiées de l'effet des aliments sur les comprimés à croquer de lisdexamfétamine 60 mg ont également été analysées.

Bioéquivalence entre les comprimés à croquer et les capsules de Vyvanse^{MC} à la teneur de 60 mg

L'étude non publiée SHP489-126 a pour but de démontrer la bioéquivalence entre les comprimés à croquer et les capsules de lisdexamfétamine à la teneur de 60 mg. Il s'agit d'un essai de phase I, à répartition aléatoire et à devis ouvert, de type chassé-croisé à 2 séquences et à 4 périodes, réalisé sur 18 adultes sains. Les sujets ont été repartis pour recevoir une dose unique de chacun des deux traitements, à jeun, durant chaque période séparée par un *wash out* de sept jours. Les résultats montrent que la prise d'une dose unique de 60 mg de comprimés à croquer de lisdexamfétamine est bioéquivalente à celle de la formulation en capsule chez des sujets à jeun. En effet, l'intervalle de confiance à 90 % (IC90 %) des ratios de la surface sous la courbe et la valeur de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) sont compris entre 80 et 125 %. Par ailleurs, d'autres données non publiées montrent que l'administration d'aliments avec les comprimés à croquer de lisdexamfétamine n'a pas d'effet significatif sur sa pharmacocinétique.

Besoin de santé

En pratique clinique, chez les patients qui ont de la difficulté à avaler, notamment les enfants, les capsules de certains psychostimulants longues actions (sels mixtes d'amphétamines, méthylphénidate et lisdexamfétamine) peuvent être ouvertes et leur contenu saupoudré sur des aliments ou encore dilué dans un liquide avant d'être avalé, conformément aux recommandations des monographies de produit. Ces manipulations supplémentaires, comparativement aux comprimés à croquer, peuvent être contraignantes pour certains patients et leurs familles. Les comprimés à croquer de lisdexamfétamine représentent donc une option de traitement additionnelle pour des personnes qui ont de la difficulté à avaler les capsules.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la lisdexamfétamine sous forme de comprimés à croquer.

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

Le prix de vente garanti du comprimé à croquer de lisdexamfétamine varie, selon la teneur, de 2,01 à 3,31 \$. Son coût mensuel de traitement varie de 67 à 99 \$, à raison de 20 à 60 mg par jour. Il est le même que celui de la capsule de lisdexamfétamine et se situe dans l'intervalle des coûts des psychostimulants à longue durée d'action utilisés pour le traitement des patients ayant de la difficulté à avaler (capsules de méthylphénidate, sels mixtes d'amphétamine et lisdexamfétamine), lequel fluctue de 18 à 122 \$ selon le traitement et la posologie.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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, considérant une efficacité et une innocuité similaires à celles de la lisdexamfétamine sous forme de capsule, le comprimé à croquer est jugé efficient.

À partir de la reconnaissance antérieure d'une efficacité et d'une innocuité comparables pour l'ensemble des psychostimulants à longue action (INESSS [2019](#)), l'INESSS a exploré une analyse de minimisation des coûts en comparaison des traitements utilisés pour des patients ayant de la difficulté à avaler. Il en ressort que le coût moyen d'une ordonnance standardisée à 30 jours de lisdexamfétamine en comprimé à croquer est plus élevé (98 \$ contre 85 \$). Toutefois, selon les experts consultés, le profil pharmacologique des psychostimulants à longue action permet d'individualiser le traitement. Ainsi, ils estiment peu probable qu'un principe actif soit remplacé par un autre considérant la formulation.

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)

Qu'elle soit administrée sous forme de capsule ou de comprimé à croquer, la lisdexamfétamine est un promédicament dont l'activité résulte de sa biotransformation en dextroamphétamine, son métabolite actif, qui est libéré sur une période d'au moins 12 heures. Par conséquent, le risque d'abus ou de mauvaise utilisation n'est pas modifié par la disponibilité d'une nouvelle formulation sous forme de comprimé à croquer.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire qui repose sur les données de facturation des psychostimulants à courte et à longue action, de la guafancine et de l'atomoxétine. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Les parts de marché estimées de la lisdexamfétamine en comprimé à croquer représenteraient ■ %, ■ % et ■ % de l'ensemble des traitements du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité au cours de chacune des trois premières années suivant son inscription. Cela correspond à ■ ordonnances standardisées à 30 jours, pour un impact budgétaire brut de ■ \$, sur trois ans.
- Celles-ci proviendraient exclusivement de la lisdexamfétamine sous forme de capsule.
- L'impact budgétaire net de l'inscription de cette nouvelle formulation serait neutre sur le budget de la RAMQ.

Ces hypothèses semblent plausibles. À cet égard, l'INESSS considère qu'il est vraisemblable qu'aucun impact financier net ne soit anticipé sur le budget de la RAMQ. En analyse de sensibilité, un déplacement des parts de marché des psychostimulants à longue action utilisés pour les patients ayant de la difficulté à avaler a été exploré. La provenance des parts de marché a été considérée comme proportionnelle à la répartition de leur usage actuel. Selon cette analyse, l'impact budgétaire sur trois ans est estimé à environ 351 000 \$.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

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

- La valeur thérapeutique de la lisdexamfétamine en capsule à longue action a déjà été reconnue.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 teneurs de la forme en comprimé à croquer sont identiques à celles déjà inscrites pour la capsule à longue action.
- Le comprimé à croquer de lisdexamfétamine est bioéquivalent à la capsule de lisdexamfétamine.
- Le comprimé à croquer de lisdexamfétamine représenterait une option de traitement additionnelle pour les personnes qui ont de la difficulté à avaler.
- Le comprimé à croquer de lisdexamfétamine est jugé efficient par rapport à la lisdexamfétamine en capsule.
- L'impact budgétaire net serait vraisemblablement nul sur le budget de la RAMQ.
- La lisdexamfétamine sous forme de comprimé à croquer devrait être inscrite dans le même encadré que la lisdexamfétamine sous forme de capsule.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Vyvanse^{MC}-Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité. Québec, Qc INESSS;2011: Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2011/W_Vyvanse_201110.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Vyvanse^{MC}-Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité. Québec, Qc INESSS;2016: Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2016/Vyvanse_10mg_2016_02_cav.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Psychostimulants à longue action - Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité. Québec, Qc INESSS;2019: Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Psychostimulants_longue_action_2019_05.pdf
- **Santé Canada.** LIGNE DIRECTRICE sur la bioéquivalence des formulations proportionnelles - Formes pharmaceutiques orales solides Entrée en vigueur le 7 mars 1996. 13 p. [En ligne. Page consultée le 30 septembre 2019] https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mpps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/pol/bioprop_pol-fra.pdf
- **Santé Canada.** LIGNE DIRECTRICE sur les normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. Entrée en vigueur le 1 juillet 2018. 17 p. [En ligne. Page consultée le 2 octobre 2019] https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mpps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-lb/bio/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes.pdf

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

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
CELGENE	Idhifa	énasidénib (mésylate d')	Co.	100 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments
CELGENE	Idhifa	énasidénib (mésylate d')	Co.	50 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments
KNIGHT	Iluvien	fluocinolone (acétonide de)	Implant Intravitréen	0,19 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Modification d'une indication reconnue d'Ozurdex ^{MC} aux listes des médicaments
KNIGHT	Nerlynx	nélatinib (maléate de)	Co.	40 mg	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique
NOVARTIS	Aimovig	érenumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	140 mg/ml (1ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments
NOVARTIS	Aimovig	érenumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	70 mg/ml (1ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments
SHIRE	Vyvanse	lisdexamfétamine (dimésylate de)	Co. Croq.	10 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
SHIRE	Vyvanse	lisdexamfétamine (dimésylate de)	Co. Croq.	20 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
SHIRE	Vyvanse	lisdexamfétamine (dimésylate de)	Co. Croq.	30 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
SHIRE	Vyvanse	lisdexamfétamine (dimésylate de)	Co. Croq.	40 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
SHIRE	Vyvanse	lisdexamfétamine (dimésylate de)	Co. Croq.	50 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
SHIRE	Vyvanse	lisdexamfétamine (dimésylate de)	Co. Croq.	60 mg	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception

