AVIS AU MINISTRE

DE

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

POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS

21 avril 2017

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
21 mars 2017

Québec

21 avril 2017

TABLE DES MATIÈRES

1 SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE 4

1.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS 4

- *GENVOYA[MC] – Infection par le VIH 4*

2 MÉDICAMENTS D'EXCEPTION 8

2.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION 8

- *BRENZYS[MC] – Polyarthrite rhumatoïde et spondylite ankylosante 8*
- *NUTRAMIGEN A+[MC] LGG[MC] – Formule nutritive 19*

3 AVIS AVEC CONDITIONS 22

- *ENTYVIO[MC] – Maladie de Crohn 22*

4 ÉVALUATION DE CERTAINS PANSEMENTS 33

- *CALCICARE[MC] ALGINATE DE CALCIUM AVEC ARGENT – Traitement des plaies 33*
- *TRIACT[MC] PANSEMENT MOUSSE AVEC BORDURE EN SILICONE – Traitement des plaies 35*

5 PROGRAMMES SPÉCIAUX 38

- *Programme de gratuité des médicaments pour la chimioprophylaxie et le traitement de la tuberculose 38*

ANNEXE I : TABLEAU DES AVIS DE L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président : **Monsieur Roger Paquet**
Consultant

Membres : **Docteur Howard Bergman,** M.D.
Directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

Docteur Luc Boileau, M.D.
Président-directeur général, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Docteur James Brophy, M. Eng., M.D., FRCPC, FACC, Ph. D.
Cardiologue, Centre universitaire de santé McGill, et professeur d'épidémiologie, Université McGill

Monsieur Carl Lacharité, Ph. D.
Professeur et chercheur – Département de psychologie, Université du Québec à Trois-Rivières

Madame Patricia Lefebvre, B. Pharm., M. Sc., FCSHP
Pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

Docteur Robert Maguire, M.D.
Médecin retraité du réseau de la santé et des services sociaux

Madame Louise Nadeau, Ph. D.
Professeure titulaire – Département de psychologie, Université de Montréal
Chercheure associée à l'Institut universitaire en santé mentale Douglas de l'Université McGill

Madame Angèle St-Jacques, M. Sc. Inf. et Fellow Forces
Infirmière, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

Docteur Maryse Turcotte, M.D.
Directrice des services professionnels par intérim, CHU de Québec – Université Laval

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

Président : **Docteur Stéphane P. Ahern,** M.D., M.A., FRCPC, Ph. D.
Interniste-intensiviste, Montréal CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-président : **Docteur Mathieu Bernier,** M.D., FRCPC, CSPQ
Cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval

Membres : **Madame Don-Kéléna Awissi,** B. Pharm., M. Sc., BCPS
Pharmacienne clinique, Montréal CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont)

Madame Rosanna Baraldi, M. Ps., M.A., Ph. D.
Professionnelle de recherche, Institut de la statistique du Québec

Docteure Julie Bergeron, B. Pharm., M.D., FRCPC
Interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Docteur Frédéric Bernier, M.D., M.H.A., FRCPC
Endocrinologue, CIUSSS de l'Estrie-CHUS (Hôpital Fleurimont et Hôtel-Dieu de Sherbrooke), professeur agrégé, Département de médecine, Université de Sherbrooke

Docteur Jacques Bouchard, M.D., C.C.M.F.
Médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

Madame Marie-France Boudreault, inf. M. Sc.
Infirmière clinicienne, programme de nutrition parentérale à domicile, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec)

Monsieur Marc Desmarais, B. Pharm., D.P.H., M. Sc.
Pharmacien, consultant en affaires pharmaceutiques

Docteur Vincent Gaudreau, M.D., FRCPC
Pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

Monsieur Bernard Keating, B. Th., M.A., Ph. D.
Professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval, professeur d'éthique, Faculté de pharmacie, Université Laval

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

Docteur Bruno J. L'Heureux, M.D., CSPQ
Médecin de famille, Polyclinique médicale Concorde

Monsieur Jean Lachaîne, B. Pharm., Ph. D.
Pharmacien, pharmacoéconomiste, professeur agrégé, Université de Montréal

Maître Thérèse Leroux, B. Sc., Ph. D. LL. B., Professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

Docteur Jacques Morin, M.D., M. Sc., FRCPC
Gériatre, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

Monsieur Marc Parent, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., BCPS
Pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval, (Hôpital Saint-François d'Assise)

Monsieur Luc Poirier, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval, (CHUL)

Spécialité des autres experts consultés dans le cadre des travaux de la mise à jour des listes dont l'entrée en vigueur est prévue le 21 avril 2017 : gastro-entérologie, infectiologie, nutrition, hémato-oncologie et pharmacie.

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription, le refus ou le retrait de médicaments pour la *Liste des médicaments* du régime général ainsi que pour la *Liste des médicaments — Établissements*, qui entreront en vigueur le 21 avril 2017, apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers traités pour cette mise à jour des listes des médicaments.

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

1 SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE

1.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS

GENVOYA[MC] – Infection par le VIH

AVRIL 2017

Marque de commerce : Genvoya
Dénomination commune : Elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (hémifumarate de)
Fabricant : Gilead
Forme : Comprimé
Teneur : 150 mg – 150 mg – 200 mg – 10 mg

Avis d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Genvoya[MC] est un comprimé d'association à doses fixes composé d'elvitégravir, de cobicistat, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. L'elvitégravir est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1. Le cobicistat est un inhibiteur sélectif des isoenzymes 3A4 et 3A5 du cytochrome P450, qui agit en tant qu'agent de potentialisation pharmacocinétique. L'emtricitabine et le ténofovir alafénamide sont des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Genvoya[MC] est indiqué « pour le traitement complet contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus (et pesant ≥ 35 kg) qui ne présentent aucune mutation connue associée à une résistance aux composants individuels de Genvoya[MC] ».

Actuellement, quatre associations à doses fixes d'antirétroviraux sont inscrites sur les listes des médicaments comme traitement complet de l'infection par le VIH-1 : Atripla[MC] (éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil), Complera[MC] (emtricitabine/rilpivirine/ténofovir disoproxil), Stribild[MC] (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil) et Triumeq[MC] (dolutégravir/abacavir/lamivudine). Genvoya[MC] inclut les composants de Stribild[MC], à l'exception du ténofovir disoproxil, qui est remplacé par le ténofovir alafénamide.

D'autres antirétroviraux, combinés avec un traitement de base optimisé, peuvent également être administrés pour le traitement de l'infection par le VIH-1, tels que l'atazanavir (Reyataz[MC]), le darunavir (Prezista[MC]), le dolutégravir (Tivicay[MC]), le raltégravir (Isentress[MC]) et la rilpivirine

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

(Edurant[MC]). Les associations emtricitabine/ténofovir disoproxil (Truvada[MC]) et abacavir/lamivudine (Kivexa[MC]) sont les traitements de base optimisés les plus souvent utilisés.

La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'inscrire Genvoya[MC] sur les listes des médicaments. Le fabricant a soumis une baisse de prix.

BREF HISTORIQUE

Décembre 2016 Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de Genvoya[MC] a été reconnue pour le traitement de l'infection par le VIH-1. Les données regroupées provenant de deux études de phase III (Sax 2015) démontrent que l'efficacité virologique de Genvoya[MC] est non inférieure à celle de Stribild[MC] chez les patients adultes n'ayant jamais été traités. De plus, les données issues de l'étude de phase III de Mills (2015) démontrent que l'efficacité thérapeutique est maintenue chez les patients adultes qui présentent une suppression virologique avec une thérapie incluant le ténofovir disoproxil et qui transfèrent à Genvoya[MC]. Ce médicament est bien toléré. Par ailleurs, Genvoya[MC] semble aussi efficace et bien toléré chez les adolescents que chez les adultes (rapport intermédiaire non publié et Kizito 2015). Finalement, bien que la toxicité rénale et osseuse apparaisse moindre avec Genvoya[MC] qu'avec certaines thérapies incluant le ténofovir disoproxil à court terme, son effet sur le risque d'insuffisance rénale ou de fracture à plus long terme reste à démontrer. Ainsi, Genvoya[MC] représenterait une option additionnelle de traitement de l'infection par le VIH-1.

Dans le cadre des présents travaux, aucune nouvelle donnée clinique n'est soumise.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de Genvoya[MC] est maintenant de 43,80 $, ce qui porte le coût de traitement mensuel à 1 323 $. Il est inférieur à celui de Stribild[MC] (1 329 $), ainsi qu'à celui d'Isentress[MC] (1 491 $), de Tivicay[MC] (1 356 $) et des associations Reyataz[MC]/ritonavir (1 502 $) et Prezista[MC]/ritonavir (1 440 $), tous quatre combinés à Truvada[MC]. Cependant, il est supérieur à celui d'Atripla[MC] (1 174 $), de Complera[MC] (1 186 $) et de Triumeq[MC] (1 226 $). Tous ces coûts incluent ceux des services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, l'INESSS a mis à jour l'analyse de minimisation des coûts retenue lors de l'évaluation précédente, en y intégrant la baisse de prix de Genvoya[MC]. Il en ressort que le coût de traitement mensuel de ce dernier (1 323 $) est maintenant égal au coût moyen pondéré mensuel des thérapies antirétrovirales utilisées en première intention, calculé à l'aide des données de facturation de la RAMQ entre le 1er avril 2015 et le 31 mars 2016. Sur cette base, Genvoya[MC] satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire évaluée est sensiblement la même que celle soumise lors de l'évaluation précédente. Elle se base sur des hypothèses communes, mais intègre la baisse de prix de Genvoya[MC] et des modifications au regard de la provenance des parts de marché. En effet, le fabricant estime maintenant que les parts de marché de Genvoya[MC] proviendraient en majorité [redacted] et en minorité [redacted].

Impact budgétaire de l'inscription de Genvoya[MC] à la *Liste des médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT[a]					
Fabricant	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Nombre de personnes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS	RAMQ	5 340 291 $	7 097 856 $	8 327 396 $	20 765 543 $
	Nombre de personnes	490	651	764	764[b]
IMPACT NET[c]					
Fabricant	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			[redacted] $
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			[redacted] $
INESSS	RAMQ	53 115 $	149 378 $	269 526 $	472 019 $
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles[d]			209 054 $
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés[e]			742 979 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que tous les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Scénario dans lequel les parts de marché de Genvoya[MC] proviendraient en majorité de Stribild[MC], et en minorité des autres agents, proportionnellement à leur utilisation relative.
e Scénario dans lequel la provenance des parts de marché de Genvoya[MC] correspond à celle retenue lors de son évaluation en décembre 2016.

L'INESSS est en accord avec la majorité des hypothèses émises par le fabricant. Toutefois, il a retenu les éléments suivants pour son analyse :

- Nombre d'utilisateurs : selon les données de facturation de la RAMQ pour la période du 1er avril 2013 au 31 mars 2016, le nombre de patients traités avec l'un des régimes thérapeutiques de première intention selon le DHHS serait sous-estimé. Cette modification augmente les estimations présentées par le fabricant.
- Nombre d'ordonnances par utilisateur : celui moyen annuel retenu aux fins de l'analyse est de 8; il découle des statistiques de facturation de la RAMQ. Cela réduit les coûts.
- Parts de marché de Genvoya[MC] : elles proviendraient des régimes thérapeutiques recommandés par le DHHS, de façon proportionnelle à leur utilisation relative.

À la suite de ces changements, il appert que des coûts additionnels d'environ 472 000 $ pourraient être imputés au budget de la RAMQ au cours des 3 prochaines années.

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

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 d'avis d'inscrire Genvoya[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH-1.

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

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique de Genvoya[MC] a déjà été reconnue pour le traitement de l'infection par le VIH-1.
- Genvoya[MC] représenterait une option additionnelle de traitement de l'infection par le VIH-1.
- Comparativement aux régimes thérapeutiques de première intention selon les lignes directrices du DHHS, Genvoya[MC] constitue une option de traitement efficiente.
- Bien que des coûts puissent être imputés au budget de la RAMQ dans les 3 années suivant son inscription, l'INESSS juge que son remboursement représente une décision responsable, juste et équitable dans le contexte d'une maladie transmissible.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Department of Health and Human Services.** Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Juillet 2016. [En ligne. Page consultée le 22 février 2017]: https://aidsinfo.nih.gov/guidelines
- **Kizito H, Gaur A, Prasitsuebsai W, et coll.** Safety, efficacy and pharmacokinetics of the integrase inhibitor-based E/C/F/TAF single-tablet regiment in treatment-naïve HIV-infected adolescents through 24 weeks of treatment. 22nr conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2015. Affiche #953.
- **Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et coll.** Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis 2016;16(1):43-52.
- **Sax PE, Wohl D, Yin MT, et coll.** Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet 2015;385(9987):2606-15.

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

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

2 MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

2.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

BRENZYS[MC] – Polyarthrite rhumatoïde et spondylite ankylosante

AVRIL 2017

Marque de commerce : Brenzys
Dénomination commune : Étanercept
Fabricant : Merck
Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue, stylo)
Teneur : 50 mg/ml (1 ml)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Brenzys[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de spondylite ankylosante.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave.

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

    et
  - la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :
    - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;

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

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

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

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

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

Les autorisations pour l'étanercept sont données à raison de 50 mg par semaine.

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

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

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

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

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

Les autorisations pour l'étanercept sont données pour un maximum de 50 mg par semaine.

Évaluation

AVANT-PROPOS

Selon les dispositions législatives et réglementaires de Santé Canada, Brenzys[MC] est un médicament biosimilaire, c'est-à-dire un médicament biologique dont la structure et la composition moléculaire sont semblables à celles d'un médicament biologique de référence. La mise en marché d'un médicament biosimilaire vise principalement à réduire le fardeau économique pour le patient ainsi que pour le tiers payeur, qu'il soit public ou privé.

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

Les médicaments biosimilaires sont fabriqués à partir de cellules ou d'organismes vivants. La structure de ces produits est beaucoup plus complexe et variée que celle des médicaments génériques. Leur processus d'approbation par les organismes réglementaires diffère donc de celui des médicaments génériques. Des exigences spécifiques aux médicaments biosimilaires, basées sur une analyse scientifique rigoureuse, ont été développées. Au Canada, des lignes directrices sont disponibles pour soutenir les fabricants lors d'une demande d'homologation d'un médicament biosimilaire (*Lignes directrices : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux médicaments biologiques biosimilaires*, Santé Canada 2016). Selon ces lignes directrices, l'approbation d'un médicament biosimilaire repose en premier lieu sur la démonstration de sa similarité avec le médicament biologique de référence, basée sur un exercice de caractérisation qui englobe la comparaison des propriétés physico-chimiques, de l'activité biologique, des propriétés immunochimiques (le cas échéant), de la pureté, des impuretés, des contaminants et de la quantité. Lorsque la biosimilarité est démontrée de façon satisfaisante, des données comparatives non cliniques et cliniques entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence sont analysées pour soutenir les indications cliniques demandées par le fabricant. Ces données peuvent être moindres que celles exigées pour les médicaments d'origine. En effet, un promoteur de médicament biosimilaire peut obtenir une autorisation pour toutes les indications détenues par le médicament biologique de référence commercialisé au Canada sans que des études cliniques soient menées pour chacune de ces indications. Dans ces cas, l'autorisation est fondée sur un argumentaire scientifique qui tient compte notamment des modes d'action, des mécanismes physiopathologiques des maladies ou des conditions en question, du profil d'innocuité, de la posologie préconisée et des expériences cliniques liées au médicament biologique de référence. Par ailleurs, Santé Canada pourrait exiger un suivi de pharmacovigilance plus exhaustif pour les médicaments biosimilaires, afin de s'assurer de leur innocuité à long terme. Conséquemment, l'INESSS évalue les demandes d'inscription des médicaments biosimilaires en tenant compte de ces éléments.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Brenzys[MC] est un médicament biosimilaire de l'étanercept, dont le produit de référence est Enbrel[MC]. L'étanercept est un immunomodulateur qui inhibe l'activité du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α), une cytokine pro-inflammatoire. Brenzys[MC] est approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante chez les adultes. Enbrel[MC] est inscrit sur les listes des médicaments à titre de médicament d'exception pour traiter différentes maladies inflammatoires, dont celles pour lesquelles Brenzys[MC] est indiqué, de même que pour l'arthrite juvénile idiopathique, l'arthrite psoriasique et le psoriasis en plaques. Il s'agit de la première évaluation de Brenzys[MC] par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique de Brenzys[MC], l'INESSS s'est penché sur les éléments suivants :

- les données de caractérisation qui soutiennent la biosimilarité de Brenzys[MC] avec son produit de référence (données non publiées et Cho 2016);
- les données cliniques comparatives, soit l'étude de pharmacocinétique de Lee (2016) et l'essai clinique chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (Emery 2017, Vencovský 2015);
- les fondements scientifiques qui appuient l'indication de la spondylite ankylosante.

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

L'évaluation de ces éléments a pour objectif de confirmer que Brenzys[MC] présente des bénéfices cliniques et un profil d'innocuité similaires à Enbrel[MC] comme traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante.

Par ailleurs, l'INESSS a procédé à une recension des écrits afin d'évaluer les données recueillies dans un contexte de vie réelle sur l'utilisation du biosimilaire de l'étanercept chez des patients présentant une stabilisation de leur maladie avec Enbrel[MC].

Données de caractérisation

Les données de caractérisation non publiées évaluées par Santé Canada, de même que celles décrites dans la publication de Cho, ont été revues afin d'apprécier les différences pouvant exister entre le médicament biosimilaire de l'étanercept et son produit de référence. Ces données incluent la caractérisation de la structure moléculaire, les propriétés physico-chimiques et l'activité biologique des deux produits. Certaines différences ont été observées entre ceux-ci. Toutefois, les analyses approfondies ont démontré qu'elles n'influencent pas l'activité biologique du médicament biosimilaire. Il est donc attendu que ces variations n'aient pas de répercussions cliniques significatives. L'exercice de caractérisation effectué est rigoureux, conforme aux normes établies et soutient de façon satisfaisante la biosimilarité de Brenzys[MC] avec Enbrel[MC], comme établi par Santé Canada.

Données cliniques comparatives

Étude de pharmacocinétique

L'essai de Lee est une étude d'équivalence en chassé-croisé de phase I, à répartition aléatoire et à simple insu, effectuée chez 138 adultes sains de sexe masculin. Il a pour but de démontrer la similarité des caractéristiques pharmacocinétiques entre Brenzys[MC] et les formulations d'Enbrel[MC] approuvées en Europe (EU) et aux États-Unis (É.-U.) ainsi qu'entre ces deux formulations du produit de référence. Notons que la formulation d'Enbrel[MC] É.-U. est la même que celle commercialisée au Canada. L'innocuité et l'immunogénicité des produits ont également été évaluées. Il s'agit donc d'un essai en chassé-croisé à trois périodes dans lequel les sujets sains ont reçu Brenzys[MC], Enbrel[MC] EU et Enbrel[MC] É.-U. subséquemment à raison d'une dose unique de 50 mg d'étanercept par voie sous-cutanée.

Les résultats obtenus permettent de conclure à une similarité pharmacocinétique entre les produits, en fonction des critères définis par Santé Canada. En effet, les intervalles de confiance à 90 % des ratios de la surface sous la courbe (SSC) et de la concentration maximale (C_{max}) des formulations d'étanercept sont compris entre 80 % et 125 %. En ce qui concerne l'innocuité, le profil d'effets indésirables est comparable entre les traitements. Les résultats montrent que la survenue d'anticorps positifs pour l'étanercept est moins élevée sous Brenzys[MC] (0,0 %) comparativement au produit de référence (15,6 % avec Enbrel[MC] EU, $p = 0,006$; 22,7 % avec Enbrel[MC] É.-U., $p < 0,001$).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le devis et le nombre de sujets inclus sont adéquats. L'étendue des temps de prélèvement jusqu'à 480 heures est appropriée en raison de la longue demi-vie de l'étanercept. La durée de sevrage de 7 jours entre les deux périodes aurait toutefois pu être prolongée afin de s'assurer que les sujets ne présentent pas d'étanercept résiduel provenant de la période précédente. Cependant, les sujets qui avaient une concentration prédose trop élevée avant le début de la deuxième période (n = 4) ont été retirés de l'analyse pharmacocinétique, sans que la puissance de l'étude en soit affectée. La

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

prudence est de mise dans l'interprétation des résultats d'immunogénicité. En effet, cette étude de phase I ne permet pas d'évaluer adéquatement le potentiel immunogène de Brenzys[MC], ni de le comparer avec celui d'Enbrel[MC] puisque les résultats sont issus de l'administration d'une dose unique chez un nombre limité de sujets sains.

Étude clinique sur la polyarthrite rhumatoïde

La publication d'Emery (2017) rapporte les résultats à 24 semaines d'une étude d'équivalence de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et réalisée à double insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de Brenzys[MC] à celles d'Enbrel[MC], tous deux associés au méthotrexate (MTX). Elle inclut 596 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée à grave depuis au moins 6 mois, mais moins de 15 ans. Les patients inclus ont eu une réponse inadéquate lors d'un traitement avec le MTX et devaient ne jamais avoir reçu de traitement biologique. Le biosimilaire de l'étanercept ou Enbrel[MC] ont été administrés par injection sous-cutanée à raison d'une dose de 50 mg une fois par semaine. Le paramètre d'évaluation principal est l'amélioration de la maladie d'au moins 20 % selon la réponse ACR20 (American College of Rheumatology) à 24 semaines. Il est convenu que l'équivalence entre les traitements est démontrée si les limites inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les groupes se situent entre -15 % et 15 % pour l'ACR20. Les principaux résultats, obtenus selon l'ensemble d'analyse intégrale, sont les suivants.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude d'Emery (2017)

Paramètre d'efficacité[a] à 24 semaines	**Brenzys[MC] (n =299)**	**Enbrel[MC] (n = 297)**	**Différence[b] (%) (IC95 %)**
ACR20[c,]	73,8 %	71,7 %	1,92 (-5,24 à 9,07)
ACR50[c]	43,0 % %	39,1 %	4,02 (-3,74 à 11,78)
ACR70[c]	23,2 %	19,9 %	3,35 (-3,10 à 9,81)

a Paramètre évalué selon l'ensemble d'analyse intégrale, c'est-à-dire tous les sujets répartis lors de la visite de répartition aléatoire

b Différence ajustée entre les traitements, exprimée en pourcentage

c Les réponses ACR20, ACR50 et ACR70 sont des critères composites de l'American College of Rheumatology. Elles signifient respectivement une amélioration de 20 %, 50 % et 70 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les caractéristiques sont comparables entre les groupes : l'âge moyen des patients est de 51,8 ans, ils avaient une maladie active depuis environ 6 ans et près de 85 % d'entre eux sont des femmes. En général, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec, ainsi la validité externe est adéquate.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont considérés comme cliniquement pertinents.
- La marge d'équivalence retenue apparaît large, cependant les experts sont rassurés par le fait qu'une réévaluation des données avec une marge plus étroite de 10 % ne change pas les conclusions de l'étude.

Les résultats de cette étude démontrent qu'à 24 semaines Brenzys[MC] présente une efficacité comparable à celle d'Enbrel[MC] pour traiter les signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde. Le fait qu'une analyse *per protocole* a confirmé ces résultats est rassurant. Les données à 52 semaines, publiées sous forme d'abrégé (Vencovský), indiquent que les proportions de patients obtenant une réponse ACR20, ACR50 et ACR70 se révèlent également comparables entre les traitements.

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

Pour ce qui est de l'innocuité, le type et la fréquence des effets indésirables liés au traitement étaient similaires, à l'exception des réactions au site d'injection, dont la survenue était plus faible dans le groupe Brenzys^MC (3,7 %) par rapport au produit de référence (17,2 %). L'incidence d'anticorps antimédicament était plus élevée chez les patients recevant Enbrel^MC (13,1 %) en comparaison avec Brenzys^MC (0,7 %) ($p < 0,001$). La plupart des anticorps étaient généralement transitoires et non neutralisants. En considérant les limites inhérentes à la méthodologie utilisée pour la détection des anticorps antimédicament et les divers facteurs pouvant influencer ces résultats, il serait prématuré de conclure à une immunogénicité moindre avec Brenzys^MC. Somme toute, l'INESSS est d'avis que l'innocuité est comparable entre les deux produits.

Spondylite ankylosante

Les arguments scientifiques qui appuient l'autorisation de l'indication pour la spondylite ankylosante ont été revus, les études cliniques de Brenzys^MC étant limitées aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. L'élargissement de l'indication est fondé sur la démonstration d'une similarité entre Brenzys^MC et Enbrel^MC sur le plan de la qualité du produit, du mécanisme d'action, du profil d'innocuité ainsi que sur l'expérience clinique avec le produit de référence. La similarité des physiopathologies a également été prise en compte. L'INESSS a procédé à l'évaluation de ces arguments scientifiques et juge qu'ils sont fondés pour soutenir l'indication pour le traitement de la spondylite ankylosante.

Sur la base de l'ensemble des données évaluées, l'INESSS juge que la démonstration de la biosimilarité de Brenzys^MC avec son produit de référence est satisfaisante. Ce produit a démontré une efficacité similaire et une tolérance comparable à son produit de référence, et n'être pas plus immunogène que ce dernier.

Autres données

Dans les présents travaux, les données disponibles portant sur les sujets qui ont transféré du produit novateur de l'étanercept au biosimilaire ont également été évaluées. Une seule publication, disponible sous forme d'abrégé (Emery 2016), a été répertoriée. Elle rapporte les résultats d'une étude de prolongation de 48 semaines à devis ouvert chez les patients avec polyarthrite rhumatoïde inclus dans l'étude d'Emery (2017). Les patients qui recevaient préalablement le biosimilaire de l'étanercept ont poursuivi ce traitement (groupe Brenzys^MC/Brenzys^MC), alors que ceux qui étaient sous Enbrel^MC ont été transférés au biosimilaire (groupe Enbrel^MC/Brenzys^MC). L'étude avait pour but d'évaluer l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité de Brenzys^MC chez les patients qui ont poursuivi ce traitement comparativement à ceux y ayant été transférés. Les résultats obtenus montrent un profil d'innocuité similaire entre les groupes. L'immunogénicité était également comparable, tout comme l'efficacité. L'ACR20 a été atteint par 77,9 % des patients dans le groupe Brenzys^MC/Brenzys^MC à la semaine 100 comparativement à 79,1 % pour le groupe Enbrel^MC/Brenzys^MC.

Cette étude ne comporte pas de groupe de patients poursuivant le médicament de référence. L'absence d'un tel groupe ne permet pas d'établir de conclusion sur l'efficacité comparative des deux produits d'étanercept lorsque des patients traités avec le produit novateur prennent désormais le biosimilaire de l'étanercept. Cette étude, de faible niveau de preuve, indique que les bénéfices cliniques semblent se maintenir chez les patients à la suite du changement de médicament et il n'y a aucun signal particulier en ce qui a trait à l'innocuité. Ainsi, rien ne laisse

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

croire que l'effet du biosimilaire de l'étanercept serait différent de celui du produit novateur lorsqu'il est utilisé chez des patients à la suite d'un traitement avec Enbrel[MC].

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Brenzys[MC] satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de spondylite ankylosante.

Motifs de la position unanime

- L'analyse approfondie des données non cliniques comparatives sur la caractérisation de Brenzys[MC] par rapport au produit de référence démontre que ces deux produits sont biosimilaires.
- Les propriétés pharmacocinétiques de Brenzys[MC] sont similaires à celles d'Enbrel[MC].
- Les résultats d'une étude comparative de bonne qualité méthodologique démontrent que Brenzys[MC] a une efficacité similaire à celle d'Enbrel[MC] pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
- Le profil d'innocuité du biosimilaire est comparable à celui du produit novateur.
- Les données sur l'immunogénicité confirment que Brenzys[MC] n'est pas plus immunogène qu'Enbrel[MC].
- Les fondements scientifiques qui appuient l'indication pour le traitement de la spondylite ankylosante ont été jugés satisfaisants.
- Les données disponibles portant sur les sujets qui ont transféré du produit novateur de l'étanercept au biosimilaire n'indiquent pas de signaux particuliers sur le maintien de l'efficacité du traitement et sur l'innocuité. Ainsi, rien ne laisse croire que les bénéfices cliniques du biosimilaire de l'étanercept seraient différents de ceux du produit novateur.

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

Le prix de vente garanti d'un stylo ou d'une seringue de Brenzys[MC] (305 $) est inférieur à celui d'Enbrel[MC] (359,28 $). La différence de prix est de 15,1 %.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Brenzys[MC] à Enbrel[MC], tous deux à la teneur de 50 mg. Considérant une hypothèse d'équivalence d'efficacité et d'innocuité, le coût de traitement annuel avec Brenzys[MC] ([redacted] $) est moins élevé que le coût de traitement avec Enbrel[MC] ([redacted] $). L'INESSS est en accord avec ces constats et juge que Brenzys[MC] satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

Conséquences sur les composantes du système de santé et de services sociaux

Compte tenu du fait que Brenzys[MC] et Enbrel[MC] ont les mêmes dénominations communes, formes et teneurs, l'inscription de Brenzys[MC] aux listes implique que la méthode du prix le plus bas (PPB) pourrait servir à établir le prix payable de l'étanercept. Ainsi, si une personne

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

souhaite recevoir Enbrel[MC], dont le prix de vente garanti est supérieur au PPB, elle devra débourser un excédent d'environ 2 800 $ annuellement.

Le développement de programmes de soutien aux patients financés par l'industrie pharmaceutique comporte un certain risque pour le système public de soins. Le maintien de ces programmes privés, qui incluent souvent les services d'infirmières attitrées, est étroitement lié à la vente du médicament qui en a motivé la mise en place. Dans l'éventualité où l'un des produits perdait une part de marché significative, l'on craint que les services offerts aux patients diminuent. Par ailleurs, de telles pratiques fidélisent la clientèle à un médicament et rendent plus difficile l'acceptation d'un changement de traitement par le patient. Finalement, dans un contexte où la gestion de ces programmes est effectuée par l'industrie pharmaceutique, la confidentialité des données, la protection de la vie privée et l'indépendance professionnelle soulèvent des enjeux éthiques.

Analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire présenté par le fabricant est basé sur des données de facturation des agents biologiques. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Les indications de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante représentent près de [redacted] % de l'utilisation totale d'Enbrel[MC] pour le régime public.
- Les parts de marché de Brenzys[MC] seraient de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % au cours des 3 premières années suivant son inscription.
- Les parts de marché de Brenzys[MC] proviendraient de celles [redacted].
- Brenzys[MC] sera utilisé chez des patients [redacted] été traités par des médicaments biologiques et chez des patients dont l'état [redacted].

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

Impact budgétaire de l'inscription de Brenzys[MC] à la section des médicaments d'exception de *la Liste des médicaments*

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
SCÉNARIO A : MESURE ADMINISTRATIVE PERMETTANT LE REMBOURSEMENT D'ENBREL[MC], SANS APPLICATION DU PRIX LE PLUS BAS, CHEZ LES PERSONNES DÉJÀ TRAITÉES AVEC CE PRODUIT					
IMPACT BRUT					
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Nombre d'ordonnances	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS[a]	RAMQ	5 382 304 $	11 072 877 $	17 069 089 $	35 524 270 $
	Nombre d'ordonnances	4 132	8 482	13 050	25 664
IMPACT NET					
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			[redacted] $
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			[redacted] $
INESSS[b]	RAMQ	-957 794 $	-1 970 446 $	-3 037 486 $	-5 965 726 $
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles[c]			-5 657 324 $
		Pour 3 ans, économies les plus élevées[d]			-6 326 544 $
SCÉNARIO B : APPLICATION DE LA RÈGLE DU PRIX LE PLUS BAS LORS DE L'INSCRIPTION DE BRENZYS[MC], SANS MESURE ADMINISTRATIVE					
IMPACT BRUT					
INESSS[a]	RAMQ	28 477 798 $	30 006 592 $	31 535 385 $	90 019 775 $
	Nombre d'ordonnances	21 863	22 987	24 110	68 960
IMPACT NET					
INESSS[b]	RAMQ	-5 067 694 $	-5 339 745 $	-5 611 799 $	-16 019 238 $
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles[c]			-15 088 867 $
		Pour 3 ans, économies les plus élevées[d]			-16 939 036 $

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 L'estimation est basée sur l'hypothèse que les indications de la polyarthrite rhumatoïde chez les adultes et de la spondylite ankylosante représentent 80 % de l'utilisation totale d'Enbrel[MC].
d L'estimation est basée sur une augmentation de 7 % du nombre de patients traités.

La Loi visant à accroître les pouvoirs de la RAMQ et à encadrer les pratiques commerciales en matière de médicaments (Loi 92) a été sanctionnée le 7 décembre 2016. Cette loi permet, entre autres, au ministre de suspendre la couverture d'un médicament lorsqu'un médicament concurrent fait l'objet d'une entente d'inscription, ce qui pourrait être le cas ici avec Brenzys[MC].

À cette fin, l'INESSS quantifie les économies associées à l'usage de Brenzys[MC] selon deux scénarios évalués sur un horizon temporel de trois ans :

- Scénario A : Mesure administrative qui permet le remboursement d'Enbrel[MC] chez les personnes qui l'ont reçu avant l'inscription de Brenzys[MC]. L'administration de ce dernier serait limitée aux patients n'ayant jamais été traités avec Enbrel[MC]. Ce scénario correspondrait également à l'application de la Loi 92, laquelle suspendrait la couverture d'Enbrel[MC] pour tous les nouveaux patients.
- Scénario B : Application de la règle du PPB lors de l'inscription de Brenzys[MC]. Les nouveaux utilisateurs d'étanercept prendraient Brenzys[MC] et ceux déjà traités avec

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

Enbrel[MC] devraient débourser la différence de coût entre ce dernier et son PBU s'ils souhaitent continuer de le prendre, puisqu'il est supposé que la méthode du PPB s'appliquera à tous.

L'INESSS est d'avis que l'impact budgétaire net réalisé par le fabricant est sous-estimé. Certains éléments ont été modifiés :

- Le nombre d'ordonnances serait plus important. De fait, selon les données de facturation de la RAMQ du 1er août 2015 au 31 juillet 2016, la proportion des ordonnances ayant des indications de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante chez les adultes serait plutôt de 87 %.
- Pour le scénario A, les parts de marché de Brenzys[MC] seraient de 19 %, 37 % et 54 % au cours des 3 premières années suivant son inscription. Ces pourcentages, supérieurs à ceux estimés par le fabricant, sont extrapolés à partir des données de facturation de la RAMQ du 1er janvier 2011 au 30 juillet 2016, pour les patients n'ayant jamais reçu d'Enbrel[MC]. Les économies seraient plus importantes.
- Pour le scénario B, l'application de la méthode du PPB à l'ensemble des ordonnances augmente considérablement les économies estimées par le fabricant.

Compte tenu de ces éléments, des économies associées à l'usage de Brenzys[MC] d'environ 16 M$ seraient à prévoir pour les 3 premières années avec l'application de la règle du PPB lors de l'inscription de Brenzys[MC]. Dans un contexte où une mesure administrative permettant le remboursement d'Enbrel[MC] uniquement chez les personnes l'ayant reçu avant l'inscription de Brenzys[MC] est considérée, les économies associées à l'usage de Brenzys[MC] seraient plutôt de 6 M$ pour 3 ans.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Brenzys[MC] à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante chez l'adulte.

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

Motifs de la position unanime

- L'évaluation des données de caractérisation et des données cliniques de Brenzys[MC] par rapport à celles de son produit de référence démontrent que ces produits sont biosimilaires.
- Brenzys[MC] présente une efficacité similaire, une innocuité comparable et n'est pas plus immunogène que son produit de référence.
- Les arguments scientifiques qui appuient l'autorisation de l'indication pour la spondylite ankylosante sont jugés satisfaisants.
- Le coût de traitement avec Brenzys[MC] est moins élevé que celui d'Enbrel[MC], et ce, pour une efficacité et une innocuité semblables.
- Advenant l'application de la règle du PPB lors de l'inscription de Brenzys[MC], des économies d'environ 16 M$ seraient à prévoir pour les 3 premières années.
- Dans un contexte où une mesure administrative permettant le remboursement d'Enbrel[MC] uniquement chez les personnes l'ayant reçu avant l'inscription de

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

Brenzys[MC] serait considérée, les économies associées à l'usage de Brenzys[MC] seraient plutôt de 6 M$ pour 3 ans.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cho IH, Lee N, Song D, et coll.** Evaluation of the structural, physicochemical, and biological characteristics of SB4, a biosimilar of etanercept. MAbs 2016;8(6):1136-55.
- **Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, et coll.** A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. Ann Rheum Dis 2017;76(1):51-57.
- **Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, et coll.** Long-term safety and efficacy of SB4 (etanercept biosimilar) in patients with rheumatoid arthritis: Comparison between continuing SB4 and switching from etanercept reference product to SB4. Ann Rheum Dis 2016;75(Suppl 2):236 [abstract THU0150].
- **Lee Y, Shin D, Kim Y, et coll.** A randomised Phase I pharmacokinetic study comparing SB4 and etanercept reference product (Enbrel®) in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2016;82(1):64-73.
- **Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, et coll.** A phase III, randomized, double-blind clinical study comparing SB4, an etanercept biosimilar, with etanercept reference product (Enbrel) in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate tehrapy (52-week results) [abstract 2055]. Arthritis Rheumatol 2015;67(Suppl 10):2444-6.

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

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

NUTRAMIGEN A+[MC] LGG[MC] – Formule nutritive

AVRIL 2017

Marque de commerce : Nutramigen A+ LGG
Dénomination commune : Formule nutritive – hydrolysat de caséine (nourrissons et enfants)
Fabricant : M.J.
Forme : Poudre orale pédiatrique
Format : 561 g

Avis d'inscription à la Liste du RGAM – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Nutramigen A+[MC] LGG[MC] à la *Liste des médicaments* du régime général. Les indications reconnues seraient les mêmes que celles des formules à base d'hydrolysat de caséine pour nourrissons ou enfants y figurant.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nutramigen A+[MC] LGG[MC] est une formule nutritive complète sous forme de poudre hypoallergénique à base d'hydrolysat de caséine, enrichie en fer et en *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), un probiotique. Elle est conçue pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons ayant des allergies liées aux protéines intactes du lait de vache ou de soya, ou des symptômes de coliques causés par une allergie ou une sensibilité aux protéines du lait de vache ou de soya. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite du refus d'inscrire Nutramigen A+[MC] LGG[MC] sur la *Liste des médicaments* du régime général.

BREF HISTORIQUE

Décembre 2016 Avis de refus d'inscription à la liste RGAM

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la précédente évaluation, l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique de Nutramigen A+[MC] LGG[MC], sans attribuer un bénéfice clinique à l'ajout des LGG, pour le traitement des allergies liées aux protéines du lait de vache. En effet, à la lumière des récents guides de pratiques des sociétés savantes (en pédiatrie, en immunologie et en allergie), l'INESSS a jugé que des études cliniques supplémentaires sont nécessaires pour démontrer les bienfaits cliniques incrémentaux des formules nutritives enrichies de LGG. Il est à noter qu'aucune nouvelle donnée clinique n'a été présentée à l'occasion de cette demande de réévaluation.

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

Ainsi, l'INESSS est toujours d'avis que la reconnaissance de la valeur thérapeutique de Nutramigen A+MC LGGMC est justifiée, sans toutefois accorder un bénéfice clinique supplémentaire à l'ajout des LGG.

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

Le prix de vente garanti d'un format de 561 g de Nutramigen A+MC LGGMC est désormais de 20,40 $. Son coût pour un apport de 500 kcal est de 3,64 $. Il est égal à celui de Nutramigen A+MC (3,64 $) et inférieur à celui de Pregestimil A+MC (3,90 $).

L'INESSS a effectué une analyse de minimisation des coûts comparant Nutramigen A+MC LGGMC à Nutramigen A+MC et à Pregestimil A+MC, puisqu'ils sont jugés équivalents sur le plan nutritionnel et énergétique. Il en résulte que le coût de Nutramigen A+MC LGGMC, pour un apport de 500 kcal, est égal au coût moyen pondéré de ses comparateurs (3,64 $), lequel a été calculé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1er avril 2015 au 31 mars 2016. Ainsi, cette formule nutritive satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire qui repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses internes. Dans cette analyse, il est supposé que :

- La prévalence des allergies liées aux protéines intactes du lait de vache ou de soya est de 2,23 % au Canada.
- Environ [redacted] % des nouveau-nés allergiques serait traités avec des formules nutritives à base d'hydrolysat de caséine.
- Les parts de marché de Nutramigen A+MC LGGMC proviendraient du transfert de [redacted].
- Les coûts de traitement se basent sur un apport annuel de 16 800 kcal d'énergie.

Impact budgétaire net de l'inscription de Nutramigen A+MC LGGMC à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
INESSS[b]	RAMQ	-140 $	-175 $	-232 $	-547 $

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.

Selon l'INESSS, les parts de marché proviendraient uniquement de Nutramigen A+MC et de Pregestimil A+MC. Sur cette base, des économies négligeables sont anticipées sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de Nutramigen A+MC LGGMC.

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

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent l'inscription de Nutramigen A+MC LGGMC à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La valeur thérapeutique de Nutramigen A+MC LGGMC est reconnue, sans toutefois accorder un bénéfice clinique à l'ajout des LGG.
- Le coût de Nutramigen A+MC LGGMC, pour un apport de 500 kcal, est égal au coût moyen pondéré de ses comparateurs.
- Des économies négligeables sont anticipées sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du produit.

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

Des références, publiées ou non publiées, ont pu être consultées.

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

3 AVIS AVEC CONDITIONS

ENTYVIO[MC] – Maladie de Crohn

AVRIL 2017

Marque de commerce : Entyvio
Dénomination commune : Vedolizumab
Fabricant : Takeda
Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse
Teneur : 300 mg

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Entyvio[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave, si la condition suivante est respectée et selon l'indication reconnue pour le paiement proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût d'Entyvio[MC] acceptable.

Indication reconnue pour le paiement :

- Pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn active modérée ou grave lorsque les anti-TNFα inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de cette maladie sont non tolérés, inefficaces ou contre-indiqués. Par inefficacité, on entend l'absence ou la perte d'un effet clinique bénéfique chez le patient après l'administration de la totalité des doses recommandées en traitement d'induction pour l'anti-TNFα utilisé.

  Les conditions requises pour octroyer la première autorisation dans les cas d'inefficacité ou de contre-indication sont les suivantes :

  - La maladie est toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes. L'essai d'un immunosuppresseur doit avoir été d'au moins 8 semaines.
    ou
  - La maladie est toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes, à moins d'intolérance importante ou une contre-indication aux corticostéroïdes, lorsque les immunosuppresseurs sont contre-indiqués, non tolérés ou qu'ils ont été inefficaces dans le passé lors d'un épisode similaire après un traitement combiné avec des corticostéroïdes.

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

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de l'intolérance ou de la contre-indication ou la justification de l'échec thérapeutique ainsi que l'anti-TNFα utilisé et la durée du traitement.

L'autorisation initiale est donnée pour une période de 3 mois et comprend un maximum de 3 doses de 300 mg administrées aux semaines 0, 2 et 6.

Lors de demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. La demande sera alors autorisée à raison de 300 mg toutes les 8 semaines pour une durée maximale de 12 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement à l'intégrine α4β7 présente sur les lymphocytes, laquelle provoque la migration des lymphocytes vers l'intestin. Cet agent biologique a donc un effet anti-inflammatoire sélectif à l'intestin. Il est indiqué, entre autres, « pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Crohn active modérée à grave, qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux immunomodulateurs ou à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ou qui ont présenté une réponse inadéquate, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes ». Lors de l'évaluation précédente, deux agents biologiques figuraient sur les listes à la section des médicaments d'exception pour le traitement de la maladie de Crohn chez l'adulte : l'adalimumab (Humira[MC]) et l'infliximab (Remicade[MC]). À noter qu'en février 2017, l'infliximab (Inflectra[MC]) a été ajouté sur ces listes pour le traitement de la maladie de Crohn chez les adultes et est remboursé selon certaines conditions. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'inscrire Entyvio[MC] sur les listes des médicaments.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2016 Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Évaluation antérieure

La valeur thérapeutique du vedolizumab, pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave, n'a pas été reconnue lors de la précédente évaluation. Cette recommandation était principalement basée sur les études GEMINI II (Sandborn 2013) et GEMINI III (Sands 2014), des essais de phase 3 multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlés par placebo.

L'INESSS n'a pas été en mesure de reconnaitre les bénéfices cliniques du vedolizumab en phase d'induction, en raison des résultats divergents observés dans ces études. En effet, dans GEMINI II, le vedolizumab s'est avéré supérieur au placebo sur la rémission clinique à 6 semaines, mais il ne s'est pas démarqué du placebo pour induire une réponse clinique. Ce dernier étant le paramètre d'intérêt pour évaluer l'efficacité d'un traitement en phase d'induction. Par ailleurs, l'ampleur du bénéfice sur la rémission clinique a été considérée comme

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

cliniquement modeste. Pour ce qui est de GEMINI III, aucune différence statistiquement significative entre le vedolizumab et le placebo n'est observée pour induire une rémission clinique à 6 semaines chez les patients ayant déjà reçu au moins un anti-TNFα. Des résultats exploratoires obtenus à la semaine 10 tendent toutefois à montrer que le vedolizumab permet d'induire une rémission clinique d'ampleur plus importante que celle observée à 6 semaines. Ainsi, une grande incertitude demeure quant à l'efficacité réelle du vedolizumab à induire une réponse clinique et une rémission clinique, dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère.

Concernant les résultats de la phase de maintien dans l'étude GEMINI II, ils sont en faveur du vedolizumab pour la rémission clinique, la réponse clinique ainsi que la rémission sans corticostéroïde à 52 semaines. Cependant, en raison du pourcentage d'abandons élevé, une incertitude demeure quant à la portée de ces résultats.

Nouvelles données

Dans les présents travaux, parmi les nouvelles données cliniques analysées, trois études réalisées en contexte de vie réelle ont été retenues : Amiot (2016), Baumgart (2016) et Dulai (2016).

La publication d'Amiot rapporte les résultats à 14 semaines d'une étude observationnelle multicentrique et prospective effectuée en France, d'une durée de 52 semaines. Elle a pour but, notamment, d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du vedolizumab en traitement d'induction chez des patients atteints d'une maladie de Crohn active modérée à grave. Les patients étaient inclus s'ils avaient présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux thérapies conventionnelles ou à un anti-TNFα. Au total, 173 patients atteints de la maladie de Crohn ont été recrutés et la majorité d'entre eux avaient déjà fait l'essai d'au moins un anti-TNFα (99 %). Ils ont reçu le vedolizumab à la dose de 300 mg aux semaines 0, 2, 6, puis toutes les 8 semaines par la suite. À la semaine 10 ou à la semaine 14, la fréquence d'administration du vedolizumab pouvait être réduite à toutes les 4 semaines chez les patients qui ne présentaient pas de réponse au traitement. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients en rémission clinique sans corticostéroïde à la semaine 14. La rémission clinique était définie par un score inférieur ou égal à 4 unités au *Harvey-Bradshaw Index* (HBI). Le HBI permet d'évaluer l'intensité de la maladie par un questionnaire qui mesure notamment les symptômes des patients. Un score élevé représente une atteinte plus importante.

Les résultats montrent que la proportion cumulative de patients en rémission sans corticostéroïde est de 19 % à la semaine 6 et qu'elle augmente à 31 % à la semaine 14. Cette augmentation laisse croire à l'apparition tardive des bénéfices du vedolizumab. Par ailleurs, la proportion de patients répondant au traitement est de 57 % à la semaine 6 et augmente à 64 % à la semaine 14. Ces résultats sont, de l'avis d'experts, cliniquement d'intérêt et montrent que le vedolizumab permet d'induire une réponse clinique satisfaisante chez une bonne proportion de patients qui ont déjà fait l'essai d'au moins un anti-TNFα.

La publication de Baumgart rapporte les résultats d'une étude observationnelle multicentrique de cohorte, prospective et effectuée en Allemagne, d'une durée de 14 semaines. Elle a pour but, notamment, d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du vedolizumab en traitement d'induction chez des patients atteints d'une maladie de Crohn active modérée à grave. Au total, 97 sujets ont été recrutés et seulement 5 d'entre eux n'avaient jamais fait l'essai d'un anti-TNFα. Ils ont

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

reçu du vedolizumab à raison de 300 mg aux semaines 0, 2, 6 puis toutes les 8 semaines par la suite. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients en rémission clinique à la semaine 14. La rémission clinique était définie comme un score inférieur ou égal à 4 unités au HBI.

On constate que la proportion cumulative de patients en rémission clinique est de 15,5 % à la semaine 6 et qu'elle augmente à 23,7 % à la semaine 14. De plus, la proportion de patients répondant au traitement est de 66 % et 60,8 % à la semaine 6 et à la semaine 14, respectivement. Ces proportions sont numériquement élevées et tendent à montrer que le vedolizumab induit une réponse clinique chez un nombre élevé de patients ayant, en majorité, déjà fait l'essai d'au moins un anti-TNFα. Cependant, la proportion de patients qui prennent des corticostéroïdes comme médication concomitante est élevée (environ 85 %). En l'absence de groupe comparateur, il n'est pas possible de départager l'effet des corticostéroïdes de celui du vedolizumab. Ainsi, ces résultats sont à interpréter avec prudence.

La dernière publication analysée (Dulai) rapporte les résultats d'une étude observationnelle multicentrique de cohorte, rétrospective et effectuée aux États-Unis. Elle a pour but, entre autres, d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du vedolizumab chez des patients atteints d'une maladie de Crohn active modérée à grave. Des résultats en phase d'induction ainsi qu'en phase de maintien sont disponibles. Les patients ont été répertoriés à la suite d'une recherche dans des dossiers médicaux à l'aide de critères prédéfinis. La révision des dossiers a mené à la sélection de 212 patients qui avaient, en majorité, déjà fait l'essai d'au moins un anti-TNFα. À la suite des doses administrées en phase d'induction, une intensification de la fréquence d'administration aux 4 semaines ou aux 6 semaines était possible. Les paramètres d'évaluation incluent notamment la proportion de patients en rémission clinique et la proportion de ceux qui obtiennent une guérison de la muqueuse. La rémission clinique était définie par une résolution complète des symptômes de la maladie évaluée par un clinicien, alors que la guérison de la muqueuse était définie par l'absence d'ulcère ou d'érosion à l'endoscopie ou par évaluation radiologique.

La proportion cumulative de patients en rémission est de 10,9 % à 6 semaines, 18 % à 6 mois, 35 % à 12 mois et de 54 % à 18 mois. Elle tend donc à augmenter dans le temps. Cette tendance est également observée pour la proportion de patients présentant une guérison de la muqueuse. En effet, elle passe de 20 % à 63 % du sixième au douzième mois de suivi, résultats disponibles chez 121 sujets. De l'avis d'experts, ce dernier paramètre est jugé pertinent en phase de maintien puisqu'il s'agit d'un paramètre objectif qui permet de constater visuellement l'évolution et la progression de la maladie, en plus d'évaluer l'état des dommages au niveau de la paroi intestinale. Par ailleurs, la proportion de patients qui présentent une réponse clinique à la semaine 6 est élevée (40,6 %). Malgré l'absence de groupe comparateur qui permettrait de mieux apprécier l'ampleur de ce résultat, il est cliniquement pertinent pour évaluer l'efficacité du traitement en phase d'induction.

Ces études sont de faible niveau de preuve puisqu'elles ne possèdent aucun groupe comparateur. De plus, dans les études d'Amiot et de Dulai, la fréquence d'administration du vedolizumab pouvait être augmentée, ce qui constitue un usage non conforme à la monographie du produit puisqu'un intervalle de 8 semaines, à la suite des 3 doses administrées en traitement d'induction, y est recommandé. Cette utilisation limite la validité externe et les conclusions qui peuvent être tirées.

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

Toutefois, leurs résultats, obtenus en contexte de vie réelle chez des patients qui ont déjà fait l'essai d'au moins un anti-TNFα, montrent des bénéfices qui suivent la même tendance que celle observée dans l'étude GEMINI III, en phase d'induction. En effet, une augmentation dans le temps de la proportion de patients qui présentent une réponse ou une rémission clinique est observée. De l'avis d'experts et selon la monographie du produit, les bienfaits du traitement avec le vedolizumab devraient être évalués à la semaine 14, soit à la suite de l'administration des 3 doses recommandées en phase d'induction. Par ailleurs, les résultats obtenus en phase de maintien dans la publication de Dulai rassurent sur la capacité du vedolizumab à entrainer une rémission clinique et une guérison de la muqueuse chez une bonne proportion de patients à 12 mois. Ainsi, malgré une certaine incertitude liée à la qualité des données, l'INESSS est d'avis que l'ensemble de la preuve évaluée lui permet de croire que l'utilisation du vedolizumab, chez des patients qui ont déjà fait l'essai d'au moins un anti-TNFα peut procurer des bénéfices cliniques tout en étant sécuritaire. Toutefois, une grande incertitude demeure sur l'efficacité du vedolizumab chez les patients n'ayant jamais fait l'essai d'un anti-TNFα, principalement sur la capacité d'induire une réponse clinique et une rémission clinique.

Besoin de santé

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire des intestins qui se caractérise par des poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Elle peut atteindre toute section du tractus gastro-intestinal. Son traitement a pour objectif de réduire l'inflammation, d'induire une réponse clinique ainsi qu'une rémission, et de les maintenir afin de ralentir l'évolution naturelle de la maladie, d'éviter les hospitalisations et de retarder la chirurgie. Le traitement de la maladie de Crohn débute en général par des aminosalicylates. Lorsqu'elle évolue, des immunosuppresseurs tels que l'azathioprine (Imuran[MC]), la mercaptopurine (Purinethol[MC]), le méthotrexate (Methotrexate[MC]) ou la cyclosporine (Neoral[MC]) peuvent être utilisés pour tenter d'induire une rémission. Des corticostéroïdes peuvent être ajoutés ponctuellement lors de la présence de symptômes importants ou encore de façon continue si les symptômes tendent à réapparaitre lorsque le sevrage est tenté. Chez les patients pour qui ces traitements ne permettent pas d'obtenir une réponse satisfaisante ou chez ceux qui ne peuvent les recevoir, un anti-TNFα est alors administré.

Le vedolizumab possède un nouveau mécanisme d'action qui est sélectif à l'intestin, ce qui pourrait lui conférer un profil d'innocuité favorable comparativement à celui des anti-TNFα. Il pourrait constituer une option de traitement supplémentaire pour les patients qui sont admissibles à recevoir un anti-TNFα. Toutefois, l'INESSS est d'avis qu'un doute demeure sur les bénéfices réels du vedolizumab chez cette population, sur la base des données évaluées. En présence d'alternatives de traitement déjà inscrites et compte tenu des doutes qui demeurent quant à son efficacité, il ne peut conclure que le vedolizumab comblerait un besoin de santé pour les adultes admissibles à recevoir un anti-TNFα.

Cependant, pour les patients présentant une intolérance, une contre-indication ou chez qui on observe une perte ou une absence de réponse aux anti-TNFα, aucune option thérapeutique n'est actuellement inscrite sur les listes des médicaments. Par conséquent, leur besoin de santé est jugé important et le vedolizumab représenterait une nouvelle option de traitement. Malgré les incertitudes soulevées, la tendance observée dans les études analysées rassure sur les bénéfices cliniques du vedolizumab pour cette population. L'ensemble de la preuve évaluée permet de croire que le vedolizumab pourrait combler le besoin de santé chez les patients qui ne peuvent recevoir d'anti-TNFα.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que le vedolizumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des adultes atteints d'une maladie de Crohn active d'atteinte modérée à grave.

Motifs de la position majoritaire

- Les résultats obtenus en contexte de vie réelle tendent à montrer que le vedolizumab induit une réponse clinique chez une grande proportion de patients qui ont déjà fait l'essai d'au moins un anti-TNFα.
- Ces résultats montrent des bénéfices qui suivent la même tendance que celle observée dans l'étude GEMINI III, en phase d'induction.
- Les résultats obtenus en contexte de vie réelle rassurent sur la capacité du vedolizumab à entrainer une rémission clinique et une guérison de la muqueuse.
- Une grande incertitude demeure sur l'efficacité du vedolizumab chez les patients n'ayant jamais fait l'essai d'un anti-TNFα, principalement sur la capacité d'induire une réponse clinique et une rémission clinique.
- Le vedolizumab possède un nouveau mécanisme d'action qui est sélectif à l'intestin et qui lui procure un profil d'innocuité qui semble favorable comparativement à celui des anti-TNFα.
- En s'appuyant sur l'ensemble de la preuve soumise, l'INESSS est d'avis que le vedolizumab pourrait combler le besoin de santé jugé important chez les patients présentant une intolérance, une contre-indication ou chez qui on observe une perte ou une absence de réponse aux anti-TNFα.
- En raison des doutes qui demeurent quant à son efficacité, l'INESSS ne peut conclure que le vedolizumab comblerait un besoin de santé pour les adultes admissibles à recevoir un anti-TNFα.

Motifs de la position minoritaire

- Ces études sont de faible niveau de preuve puisqu'elles ne possèdent aucun groupe comparateur et elles comportent plusieurs limites.
- Compte tenu des limites inhérentes à des études observationnelles, celles-ci n'ajoutent pas à l'évaluation de la valeur thérapeutique et ne peuvent être retenues.
- Les préoccupations soulevées antérieurement demeurent, principalement celles sur les résultats obtenus en phase d'induction. Ceux-ci étaient empreints d'incertitude et sèment le doute sur la capacité du vedolizumab à induire une réponse clinique, dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère.

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

Le prix de vente garanti d'un flacon contenant 300 mg de vedolizumab est de 3 290 $. Son coût de traitement, à la posologie de 300 mg aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines par la suite, est de 26 320 $ pour la première année et de 23 030 $ pour la deuxième année. Son coût de traitement pour la première année est inférieur à celui de Remicade[MC] (30 080 $), mais supérieur à celui de l'adalimumab (21 427 $). Pour la deuxième année, les mêmes constats s'appliquent, à savoir qu'il est inférieur à celui de Remicade[MC] (26 320 $), mais supérieur à celui de l'adalimumab (18 570 $). À titre informatif, le coût de traitement du vedolizumab est

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

supérieur à celui d'Inflectra[MC], et ce, pour chacune des deux premières années (16 800 $ et 14 700 $, respectivement).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but d'évaluer l'impact économique du vedolizumab comparativement aux anti-TNFα chez les patients adultes atteints d'une maladie de Crohn active modérée à grave, qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux immunomodulateurs ou à un anti-TNFα, ou qui ont présenté une réponse inadéquate, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes. Cette analyse n'est pas retenue puisqu'elle ne concerne pas la population pour laquelle la valeur thérapeutique du vedolizumab est reconnue. Compte tenu de l'absence de données pharmacoéconomiques pour cette population, à savoir une analyse coût-utilité contre les meilleurs soins de soutien, l'INESSS ne peut apprécier l'efficience du vedolizumab pour ce groupe de patients.

En conclusion, au regard de ce qui précède, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficience du vedolizumab.

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)

Conséquences sur la santé de la population

Pour les patients présentant une intolérance, une contre-indication ou chez qui on observe une perte ou une absence de réponse aux anti-TNFα, aucune option thérapeutique n'est actuellement inscrite sur les listes des médicaments. Ces patients se retrouvent sans traitement et aux prises avec des symptômes qui peuvent être invalidants et qui peuvent avoir des répercussions négatives sur leur qualité de vie. En effet, en plus des symptômes digestifs, les patients atteints de maladie de Crohn peuvent présenter d'importantes douleurs qui les limitent dans leurs activités quotidiennes. De plus, cette maladie peut entraîner d'autres conséquences sur la santé des patients et affecter d'autres aspects de leur vie. Par exemple, ceux qui possèdent une stomie à la suite d'une ablation d'une section de l'intestin ont des répercussions sur leur qualité de vie. De surcroît, des conséquences financières, sur leur productivité et sur l'usage de certains médicaments à long terme sont également attribuables à la maladie.

Conséquence sur la productivité

Les patients atteints de la maladie de Crohn présentent des symptômes qui peuvent être particulièrement incommodants tels que des selles fréquentes et des urgences à se présenter aux toilettes. Ceux-ci peuvent affecter la vie quotidienne des patients ainsi qu'engendrer un stress et de la fatigue, et les obliger à s'absenter du travail. De l'avis des experts consultés, certaines personnes peuvent perdre leur emploi, car la nature de leur travail peut faire que l'employeur ne peut tolérer leurs absences répétées ou leur présentéisme. Selon un rapport produit par la fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) de 2012, 43 % des personnes atteintes de MII, dont la maladie de Crohn, et qui occupaient un emploi ont dû prendre des congés en raison de leur maladie. En effet, il est estimé que 7,2 jours de travail par personne par année sont perdus en raison leur MII. Le vedolizumab entraine une réponse clinique chez une proportion non négligeable de patients qui ont déjà fait l'essai d'un anti-TNFα. Compte tenu de cette amélioration sur le plan des symptômes, il est possible que le vedolizumab ait un effet favorable au regard de ces conséquences, principalement chez les patients sans aucune autre option de traitement.

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

Conséquences de l'usage des corticostéroïdes oraux
Malgré l'optimisation du traitement standard, l'utilisation de corticostéroïdes peut être nécessaire si la maladie de Crohn demeure active. Leur usage s'accompagne d'effets indésirables et de complications particulièrement lorsqu'ils sont prescrits à fortes doses ou pendant longtemps. Parmi les plus sérieux figurent la diminution de la tolérance au glucose, l'athérosclérose, l'ostéoporose ainsi que la survenue de fractures. Le vedolizumab peut permettre, dans certains cas, une rémission accompagnée d'un arrêt des corticostéroïdes oraux. L'INESSS juge que l'arrêt des corticostéroïdes est un objectif important.

Accessibilité
Puisque le vedolizumab s'administre par voie intraveineuse et nécessite un encadrement particulier, le fabricant d'Entyvio[MC] s'est engagé à financer et à établir des cliniques de perfusion privées. Le développement d'un réseau de cliniques de perfusion financé par l'industrie pharmaceutique comporte un certain risque pour le système public de soins. En effet, le maintien d'un tel réseau privé est étroitement lié à la vente du médicament qui a motivé sa mise en place. Ce type de service peut donc présenter un certain risque pour les patients dans l'éventualité où le produit perdrait des parts de marchés et que le nombre de cliniques pourrait conséquemment être réduit. Finalement, dans un contexte où la gestion des cliniques de perfusion est effectuée par l'industrie pharmaceutique, la confidentialité des données, la protection de la vie privée et l'indépendance professionnelle soulèvent des enjeux éthiques.

Analyse d'impact budgétaire
L'analyse d'impact budgétaire présentée par le fabricant repose sur une approche épidémiologique utilisée pour circonscrire la population québécoise souffrant de la maladie de Crohn active modérée ou grave, qui a présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux immunomodulateurs ou à un anti-TNFα, ou qui a présenté une réponse inadéquate, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes. Dans cette analyse, il est supposé que :

- La prévalence de la maladie de Crohn est de 0,36 % au Québec.
- La proportion de patients avec une maladie active modérée à grave est de [redacted] %;
- La proportion des patients prenant les biologiques est de [redacted] %; les parts de marché du vedolizumab seraient de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % au cours des trois prochaines années. Elles proviendraient [redacted].

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

Impact budgétaire de l'inscription d'Entyvio[MC] à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT[a]					
Fabricant[b]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Nombre	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS[d]	RAMQ	1 214 292 $	1 285 519 $	1 336 730 $	3 836 541 $
	Nombre	52	55	58	58[c]
IMPACT NET[e]					
Fabricant[b]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les moins élevées			[redacted] $
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			[redacted] $
INESSS[d]	RAMQ[f]	1 214 634 $	1 285 587 $	1 337 067 $	3 837 288 $
	RAMQ[g]	0 $	0 $	0 $	0 $
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles[h]			3 694 135 $
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés[i]			8 753 031 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b L'indication de paiement concerne les patients qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux immunomodulateurs ou à un anti-TNFα, ou qui ont présenté une réponse inadéquate, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes.
c Ce nombre total est basé sur l'hypothèse qu'un même patient peut être traité, donc comptabilisé chacune des 3 années.
d L'indication de paiement concerne les patients qui présentent une intolérance, une contre-indication ou qui n'ont pas répondu aux anti-TNFα.
e Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
f La mesure du patient d'exception n'est pas considérée dans les calculs.
g La mesure du patient d'exception est considérée dans les calculs.
h La proportion de patients recevant le vedolizumab actuellement par le biais de la mesure du patient d'exception est diminuée de 20 %.
i Le calcul considère une expansion du marché avec l'ajout d'une indication de paiement pour le vedolizumab.

Selon l'INESSS, étant donné que le vedolizumab aurait une indication de paiement qui restreindrait la population pour laquelle le médicament serait remboursé, l'impact budgétaire prévu par le fabricant est surestimé. Le nombre de personnes assurées qui recevraient le vedolizumab au cours des trois prochaines années pour la maladie de Crohn a été extrapolé à l'aide des statistiques de facturation de la RAMQ, à partir des données de remboursement par le biais de la mesure du patient d'exception.

Compte tenu des éléments précédents, l'inscription du vedolizumab à la *Liste des médicaments* engendrerait des coûts additionnels au budget de la RAMQ de l'ordre de 3,8 M$ au cours des trois prochaines années. Notons que ces coûts pourraient être nuls, puisque le vedolizumab est actuellement autorisé à certains patients, par le biais de la mesure du patient d'exception, pour cette indication.

En somme, bien que l'INESSS soit sensible aux conséquences engendrées sur la vie des adultes atteints de maladie de Crohn et qui sont sans option de traitement, l'incertitude sur l'efficience du vedolizumab chez la population pour laquelle la valeur thérapeutique a été reconnue demeure élevée. Ainsi, il est d'avis que dans une perspective de justice distributive il serait nécessaire que le fabricant participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique afin de donner accès aux patients pour qui aucune option de traitement n'est disponible.

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

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 que le vedolizumab représente une thérapie qu'il est responsable d'inscrire aux listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints d'une maladie de Crohn active modérée à grave, si la condition suivante est respectée.

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût d'Entyvio[MC] acceptable, en raison des constats suivants :
- L'évaluation adéquate de l'efficience du vedolizumab par rapport aux meilleurs soins de soutien n'a pas été possible chez les patients aux prises avec une maladie de Crohn active modérée ou grave, lorsque les anti-TNFα sont non tolérés, inefficaces ou contre indiqués.
- Un traitement avec ce médicament peut s'avérer coûteux, compte tenu de l'incertitude entourant le nombre de patients chez qui une réponse clinique sera obtenue, et vu qu'il n'est pas possible de déterminer *a priori* les répondeurs.

De plus, seule une indication reconnue s'avère un choix responsable, et ce, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

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

Motifs de la position unanime

- L'ensemble des données évaluées tend à montrer un signal positif quant à l'efficacité du vedolizumab à induire une réponse clinique ainsi qu'à maintenir une rémission clinique et une guérison de la muqueuse chez des patients ayant déjà fait l'essai d'au moins un anti-TNFα.
- Le vedolizumab possède un nouveau mécanisme d'action qui est sélectif à l'intestin et qui lui procure un profil d'innocuité qui semble favorable comparativement à celui des anti-TNFα.
- L'INESSS est d'avis que le vedolizumab pourrait combler le besoin de santé jugé important des patients présentant une intolérance, une contre-indication ou chez qui on observe une perte ou une absence de réponse aux anti-TNFα.
- En l'absence de données pharmacoéconomiques chez la population pour laquelle la valeur thérapeutique est reconnue, l'INESSS ne peut apprécier l'efficience du vedolizumab pour ce groupe de patients.
- L'inscription du vedolizumab à la *Liste des médicaments* engendrerait des coûts additionnels au budget de la RAMQ de l'ordre de 3,8 M$ au cours des trois prochaines années. Toutefois, il convient de noter que la majorité de ces patients reçoivent déjà le vedolizumab par le biais de la mesure de patient d'exception. Ainsi, les coûts réels engendrés pourraient être nuls.
- Les conséquences engendrées par une maladie de Crohn active non contrôlée sont importantes pour les patients, en particulier pour ceux qui sont sans option de traitement. Toutefois, l'INESSS est d'avis qu'en raison de l'incertitude sur l'efficience du vedolizumab chez la population ciblée, le fabricant doit participer à des mesures

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

d'atténuation du fardeau économique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amiot A, Grimaud J-C, Peyrin-Biroulet L, et coll.** Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14(11):1593-1601.
- **Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, et coll.** Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice – a nationwide consecutive German cohort study. Aliment Pharmacol Ther 2016;43(10):1090-102.
- **Dulai PS, Singh S, Jiang X, et coll.** The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate–severe Crohn's disease: Results From the US VICTORY Consortium. Am J Gastroenterol 2016;111(8):1147-55.
- **Fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin.** L'impact des maladies inflammatoires de l'intestin au Canada : Rapport final et recommandations de 2012. 96p. [En ligne. Page consultée le 21 juillet 2016] http://www.isupportibd.ca/pdf/ccfc-ibd-impact-report-2012-fr.pdf
- **Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et coll.** Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2013;369(8):711-21.
- **Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et coll.** Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology 2014;147(3):618-27.

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

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

4 ÉVALUATION DE CERTAINS PANSEMENTS

CALCICARE[MC] ALGINATE DE CALCIUM AVEC ARGENT – Traitement des plaies

AVRIL 2017

Marque de commerce : CalciCare alginate de calcium avec argent
Dénomination commune : Pansement antimicrobien – argent
Fabricant : Hollister
Forme : Pansement
Teneur : 100 cm^2 à 200 cm^2 (surface active)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire le pansement CalciCare[MC] alginate de calcium avec argent (10,2 cm x 12 cm – 122 cm^2) à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments. Son indication reconnue pour le paiement serait la même que celle des pansements inscrits sous la dénomination commune « Pansement antimicrobien – Argent ».

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Calcicare[MC] alginate de calcium avec argent est une gamme de pansements antimicrobiens non bordés. Ils sont constitués notamment de fibres gélifiantes auxquelles sont ajoutées des fibres de renforcement en nylon. Leur usage est recommandé pour le traitement des plaies exsudatives infectées ou présentant des signes de colonisation critique. Des pansements dont la composition et les propriétés sont similaires figurent déjà sur les listes des médicaments. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite du refus d'inscrire le pansement CalciCare[MC] alginate de calcium avec argent (10,2 cm x 12 cm – 122 cm^2) sur les listes des médicaments.

BREF HISTORIQUE

Décembre 2016 Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la précédente évaluation de ce pansement, l'INESSS en a reconnu la valeur thérapeutique, mais de façon non incrémentale par rapport à celle de ses comparateurs, soit les pansements antimicrobiens d'argent constitués de fibres gélifiantes. Aucune nouvelle donnée clinique n'a été soumise dans les présents travaux.

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

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

L'évaluation économique du pansement étudié repose sur la comparaison de son coût par cm^2 de surface active avec la médiane ou la moyenne des coûts par cm^2 de surface active des comparateurs précités. Ceux-ci sont inscrits sur la *Liste des médicaments* de février 2016 et les dimensions de leur surface active s'apparentent à celle du pansement à l'étude. L'évaluation réalisée à partir du nouveau prix soumis par le fabricant pour le pansement visé est présentée dans le tableau suivant.

Comparaison des coûts du pansement CalciCare[MC] alginate de calcium avec argent et des pansements antimicrobiens d'argent constitués de fibres gélifiantes

CalciCare[MC] alginate de calcium avec argent		Pansements antimicrobiens - Argent contenant des fibres gélifiantes		
Dimensions - surface active	Coût par cm^2 de surface active[a]	Surface active	Coûts par cm^2 de surface active[a]	
			Moyenne	Médiane
10,2 cm x 12 cm - 122 cm^2	0,0648 $	100 cm^2 à 200 cm^2	0,065 $	0,065 $

a Le coût est calculé à partir des prix de vente garantis des comparateurs tirés de la *Liste des médicaments* de février 2016 ou de celui soumis par le fabricant.

Le coût par cm^2 de surface active du pansement à l'étude est légèrement inférieur à la moyenne et à la médiane des coûts par cm^2 de surface active de ses comparateurs. Ainsi, CalciCare[MC] alginate de calcium avec argent (10,2 cm x 12 cm – 122 cm^2) satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

Étant donné que les résultats de la comparaison des coûts précitée sont en faveur du pansement étudié, son inscription pourrait générer de faibles économies au budget de la RAMQ.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent d'inscrire CalciCare[MC] alginate de calcium avec argent (10,2 cm x 12 cm – 122 cm^2) sur les listes des médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La valeur thérapeutique de ce pansement a déjà été reconnue, mais de façon non incrémentale par rapport à celle de ses comparateurs.
- Le coût par cm^2 de surface active de ce pansement est légèrement inférieur à la moyenne et à la médiane de ceux de ses comparateurs.
- De faibles économies seraient possibles à la suite de l'inscription de ce pansement.

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

Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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

TRIACT[MC] PANSEMENT MOUSSE AVEC BORDURE EN SILICONE – Traitement des plaies

AVRIL 2017

Marque de commerce : Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone
Dénomination commune : Pansement absorbant bordé – mousse hydrophile seule ou en association
Fabricant : Hollister
Forme : Pansement
Teneur : 100 cm^2 à 200 cm^2 (surface active)

Avis d'inscription à la Liste du RGAM – Médicament d'exception et à la Liste Établissements

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone (15 cm x 20 cm – 141 cm^2) à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général et à la *Liste des médicaments – Établissements.* Les indications reconnues pour le paiement dans la liste du régime général seraient les mêmes que celles des pansements inscrits sous la dénomination commune suivante : Pansement absorbant bordé – mousse hydrophile seule ou en association.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Triact[MC] est une gamme de pansements bordés en mousse hydrophile. Ils sont constitués d'une matrice lipido-colloïde composée de polymères micro-adhérents qui forment un gel au contact de l'exsudat. De plus, ils possèdent un système multicouche en polyuréthane ainsi qu'une bordure en silicone. Leur usage est recommandé pour le traitement des plaies modérément à fortement exsudatives. Plusieurs gammes de pansements absorbants, bordés et constitués de mousse hydrophile, seule ou en association, figurent déjà sur les listes des médicaments. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation, à la suite du refus d'inscrire le format 15 cm x 20 cm – 141 cm^2 deTriact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone sur les listes des médicaments.

BREF HISTORIQUE

Décembre 2016 Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la précédente évaluation, l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique de ce pansement, mais de façon non incrémentale par rapport à celle de ses comparateurs, soit les pansements absorbants, bordés, constitués de mousse hydrophile (seule ou en association),

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

inscrits sur les listes des médicaments. Aucune nouvelle donnée clinique n'a été soumise dans les présents travaux.

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

L'évaluation économique du pansement étudié repose sur la comparaison de son coût par cm^2 de surface active avec la médiane ou la moyenne des coûts par cm^2 de surface active des comparateurs précités. Ceux-ci sont inscrits sur la *Liste des médicaments* de février 2016 et les dimensions de leur surface active s'apparentent à celle du pansement à l'étude. L'évaluation réalisée à partir du nouveau prix soumis par le fabricant pour le pansement visé est présentée dans le tableau suivant.

Comparaison des coûts du pansement Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone et des pansements absorbants bordés – mousse hydrophile seule ou en association

Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone		Pansements absorbants bordés – mousse hydrophile seule ou en association		
Dimensions - surface active	Coût par cm^2 de surface active[a]	Surface active	Coûts par cm^2 de surface active[a]	
			Moyenne	Médiane
15 cm x 20 cm - 141 cm^2	0,0618 $	100 cm^2 à 200 cm^2	0,062 $	0,062 $

a Le coût est calculé à partir des prix de vente garantis des comparateurs tirés de la *Liste des médicaments* de février 2016 ou de celui soumis par le fabricant.

Le coût par cm^2 de surface active du pansement à l'étude est légèrement inférieur à la moyenne et à la médiane des coûts par cm^2 de surface active de ses comparateurs. Ainsi, Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone (15 cm x 20 cm - 141 cm^2) satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

Étant donné que les résultats de la comparaison des coûts précitée sont en faveur du nouveau pansement, son inscription pourrait générer de faibles économies au budget de la RAMQ.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent d'inscrire Triact[MC] pansement mousse avec bordure en silicone (15 cm x 20 cm – 141 cm^2) sur les listes des médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La valeur thérapeutique de ce pansement avait déjà été reconnue, mais de façon non incrémentale par rapport à celle de ses comparateurs, les pansements absorbants bordés – mousse hydrophile seule ou en association.
- Le coût par cm^2 de surface active de ce pansement est légèrement inférieur à la moyenne et à la médiane des coûts par cm^2 de surface active de ses comparateurs.
- De faibles économies seraient possibles à la suite de l'inscription de ce pansement.

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

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

Des références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

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

5 PROGRAMMES SPÉCIAUX

PROGRAMME DE GRATUITÉ DES MÉDICAMENTS POUR LA CHIMIOPROPHYLAXIE ET LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire la solution injectable de pyridoxine à la concentration de 100 mg/ml sur la liste des médicaments couverts par le « Programme de gratuité des médicaments pour la chimioprophylaxie et le traitement de la tuberculose ».

Ce médicament est requis pour éviter la survenue de neuropathie périphérique chez les patients traités avec de l'isoniazide.

Les comprimés de 25 mg de pyridoxine sont déjà inscrits sur la liste des médicaments couverts par le programme de gratuité pour la tuberculose. Toutefois, les personnes ne pouvant recevoir de comprimés, notamment les jeunes enfants, pourraient recevoir une préparation magistrale de pyridoxine sous forme de solution orale. Cette dernière est généralement réalisée à partir de la solution injectable de pyridoxine et de sirop simple puisqu'aucune donnée fiable n'est disponible concernant la stabilité de la préparation magistrale réalisée à partir des comprimés de pyridoxine. Ainsi, dans le but d'assurer un accès équitable aux médicaments offerts par ce programme universel, l'INESSS est d'avis que la solution injectable permettant de réaliser cette préparation magistrale devrait être inscrite à la liste des médicaments couverts par le « Programme de gratuité des médicaments pour la chimioprophylaxie et le traitement de la tuberculose ».

À la suite de cet ajout, l'impact budgétaire anticipé est négligeable compte tenu du nombre extrêmement faible de patients dont l'état de santé est susceptible de justifier le recours à cette forme galénique.

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

Mise à jour des listes des médicaments d'avril 2017
Annexe I

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
		pyridoxine	Sol. Inj.	100 mg/ml	Avis d'inscription à la liste des médicaments du programme de gratuité pour la tuberculose
GILEAD	Genvoya	elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (hémifumarate de)	Co.	150 mg - 150 mg - 200 mg - 10 mg	Avis d'inscription aux listes des médicaments
HOLLISTER	CalciCare alginate de calcium avec argent (10,2 cm x 12 cm – 122 cm^2)	pansement antimicrobien – argent	Pans.	100 cm^2 à 200 cm^2 (surface active)	Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception
HOLLISTER	Triact pansement mousse avec bordure en silicone (15 cm x 20 cm – 141 cm^2)	pansement absorbant bordé – mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm^2 à 200 cm^2 (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM – Médicament d'exception et à la Liste Établissements
M.J.	Nutramigen A+ LGG	formule nutritive - hydrolysat de caséine (nourrissons et enfants)	Pd. Orale Péd.		Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception
MERCK	Brenzys (seringue)	étanercept	Sol. Inj. S.C.	50 mg/mL (1 mL)	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
MERCK	Brenzys (stylo)	étanercept	Sol. Inj. S.C.	50 mg/mL (1 mL)	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
TAKEDA	Entyvio	vedolizumab	Pd. Perf. I.V.	300 mg	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception - Avec conditions

Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux
Québec