

**AVIS AU MINISTRE**  
**DE**  
**L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE**  
**EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX**

**AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN JUIN 2024**

**Date de transmission au ministre de la Santé :**  
**3 juin 2024**

**© Gouvernement du Québec, 2024**



**TABLE DES MATIÈRES**

ALBRIOZA <sup>MC</sup> .....	4
<i>SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE</i> .....	4
BIMZELX <sup>MC</sup> .....	7
<i>ARTHRITE PSORIASIQUE</i> .....	7
ELREXFIO <sup>MC</sup> .....	25
<i>MYÉLOME MULTIPLE RÉCIDIVANT OU RÉFRACTAIRE</i> .....	25
HEMGENIX <sup>MC</sup> .....	52
<i>HÉMOPHILIE B MODÉRÉMENT SÉVÈRE À SÉVÈRE</i> .....	52
JEMPERLI <sup>MC</sup> .....	65
<i>CANCER DE L'ENDOMÈTRE AVANCÉ OU RÉCIDIVANT</i> .....	65
MYALEPTA <sup>MC</sup> .....	88
<i>LIPODYSTROPHIE</i> .....	88
ORGOVYX <sup>MC</sup> .....	103
<i>CANCER DE LA PROSTATE AVANCÉ</i> .....	103
OZEMPIC <sup>MC</sup> .....	123
<i>DIABÈTE DE TYPE 2</i> .....	123
QULIPTA <sup>MC</sup> .....	126
<i>MIGRAINE</i> .....	126
AJOVY <sup>MC</sup> (FRÉMANÉZUMAB) .....	154
EMGALITY <sup>MC</sup> (GALCANÉZUMAB) .....	155
VYEPTI <sup>MC</sup> (EPTINÉZUMAB) .....	155
AIMOVIG <sup>MC</sup> (ÉRÉNUMAB) .....	156
TECENTRIQ <sup>MC</sup> SC .....	160
<i>CANCER DU POU MON NON À PETITES CELLULES (ADJUVANT), CANCER DU POU MON NON À PETITES CELLULES (LOCALEMENT AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE), CANCER DU POU MON À PETITES CELLULES ET CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE</i> .....	160
RECOMMANDATION CONCERNANT DES FOURNITURES .....	171
<i>SERINGUES NON STÉRILES ET PAILLES DE PRÉLÈVEMENT DE GROS CALIBRE DOTÉES DE LA TECHNOLOGIE ENFit<sup>MC</sup> POUR ADMINISTRATION PAR VOIE ENTÉRALE</i> .....	171

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

**Annexe I : Tableau des recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmises au ministre le 3 juin 2024**

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

**Président**

**M. Roger Paquet**, consultant

**Membres**

**D<sup>r</sup> Howard Bergman**, professeur de médecine de famille et de médecine, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

**M. Jean-Denis Constantin**, administrateur de sociétés

**M<sup>me</sup> Cynthia De Champlain**, professeure agrégée et directrice adjointe au module sciences de la gestion, Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue (UQAT)

**D<sup>re</sup> Michèle de Guise**, présidente-directrice générale, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

**M. Nicolas Fernandez**, professeur agrégé, Faculté de médecine, Université de Montréal. Membre patient / usager

**M. Régis Hakin**, coordonnateur, bureau exécutif du réseau universitaire intégré de santé et de services sociaux (RUISSS) de l'Université de Montréal

**M<sup>me</sup> Lucille Juneau**, infirmière, gestionnaire, consultante dans le réseau de la santé et des services sociaux et dans les réseaux universitaires intégrés de santé et de services sociaux

**M<sup>me</sup> Patricia Lefebvre**, pharmacienne, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

**D<sup>re</sup> Maryse Turcotte**, médecin de famille, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

**M<sup>me</sup> Helen-Maria Vasiliadis**, professeure titulaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

**Absente**

**D<sup>e</sup> Sylviane Forget**, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

**Président par intérim**

**M. Luc Poirier**, pharmacien d'établissement de santé

**Vice-présidente par intérim**

**D<sup>e</sup> Geneviève Soucy**, microbiologiste médicale et infectiologue, médecin conseil CNESST

**Membres**

**D<sup>e</sup> Danuta Balicki**, hémato-oncologue

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

**D<sup>r</sup> Jacques Bouchard**, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

**M<sup>me</sup> Justine Côté**, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

**D<sup>e</sup> Nathalie Daaboul**, hémato-oncologue, Hôpital Charles Lemoyne, CISSSS de la Montérégie Centre. Professeur adjoint de clinique, Université de Sherbrooke

**M<sup>me</sup> France Dumont**, directrice générale et secrétaire de l'ordre des technologues en imagerie médicale, en radio-oncologie et en électrophysiologie médicale du Québec

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

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

**D<sup>e</sup> Emily Gibson McDonald**, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

**M<sup>me</sup> Geneviève Giroux**, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

**M<sup>me</sup> Béatrice Godard**, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

**D<sup>r</sup> Alex Halme**, interniste et gériatre, CISSS Gaspésie, Hôpital de Sainte-Anne-des-Monts

**M<sup>me</sup> Maude Laberge**, professeure agrégée, Faculté de médecine, Université Laval

**M<sup>e</sup> Thérèse Leroux**, professeure honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

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

**M<sup>me</sup> Miruna Minea-Burga**, économiste

**M. Claude Pérusse**, physicien, conseiller à la Direction des services techniques, CISSS de la Montérégie-Centre

**D<sup>r</sup> Daniel Rizzo**, médecin de famille, Médecin de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

#### **Membre citoyen**

**M<sup>me</sup> Mélanie Gagnon**

Spécialités des autres cliniciens consultés : endocrinologie et métabolisme, génétique médicale, hématologie, médecine interne, neurologie, oncologie gynécologique, oncologie médicale, pédiatrie, pharmacie, rhumatologie et urologie.

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

**ALBRIOZA<sup>MC</sup>**

***Sclérose latérale amyotrophique***

**Avis transmis au ministre en juin 2024**

**Marque de commerce :** Albriozza

**Dénomination commune :** Phénylbutyrate de sodium/ursodoxicoltaurine

**Fabricant :** Amylyx

**Forme :** Poudre orale

**Teneur :** 3 g – 1 g

## **Retrait de l'inscription**

---

### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de retirer Albriozza<sup>MC</sup> des listes des médicaments.

## **Évaluation**

### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Albriozza<sup>MC</sup> est une association de phénylbutyrate de sodium et d'ursodoxicoltaurine (PB/TURSO). Il est indiqué pour « le traitement des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) », et a reçu une autorisation de mise en marché conditionnelle de Santé Canada en 2022, dans l'attente des résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique, notamment les résultats de l'essai de phase III de 48 semaines contre placebo PHOENIX (NCT05021536). L'association PB/TURSO est actuellement inscrite à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

### **Bref historique**

Juin 2022      [Refus d'inscription](#)

Février 2023      [Inscription – Avec conditions](#)

### **CONTEXTE DE L'ÉVALUATION**

La présente réévaluation est réalisée à l'initiative de l'INESSS, en réaction à la communication par le fabricant des résultats de l'étude PHOENIX et à l'annonce de son intention de retirer Albriozza<sup>MC</sup> des marchés canadien et américain ([Amylyx 2024](#)).

En 2023, l'INESSS a recommandé l'inscription avec conditions d'Albriozza<sup>MC</sup> ([INESSS 2023](#)) sur la base des résultats de l'étude de phase II CENTAUR (Paganoni 2020), de sa phase de prolongation (Paganoni 2021, Paganoni 2022a), des données de modélisation de survie publiées (Paganoni 2022b) et des analyses

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

*post hoc* non publiées. Malgré l'incertitude entourant les données alors évaluées, tant sur le bénéfice fonctionnel que sur la survie, il avait été jugé qu'Albrioza<sup>MC</sup> pourrait contribuer à combler le grand besoin de santé des patients atteints de SLA.

### **Données cliniques additionnelles**

Les résultats de l'étude PHOENIX, essai de phase III multicentrique réalisé sur 664 patients adultes, ont récemment été rendus publics (van den Berg 2024). Pour être inclus dans PHOENIX, les patients devaient avoir reçu un diagnostic définitif ou probable de SLA, être âgés de 18 à 80 ans, avoir une capacité vitale lente (CVL) d'au minimum 55 % de la valeur prédite et des symptômes de la maladie apparus depuis 24 mois ou moins. L'utilisation de traitements concomitants, dont le riluzole et l'édaravone à dose stable, était permise. Les patients ont été répartis selon le ratio 3:2 pour recevoir, par voie orale 2 fois par jour, soit 1 sachet de l'association PB/TURSO 3 g – 1 g ou 1 placebo correspondant, durant 48 semaines.

Les résultats montrent qu'en ajout aux meilleurs soins de soutien, Albrioza<sup>MC</sup>, pris pendant 48 semaines, ne se distingue pas du placebo quant au ralentissement de la perte des fonctions physiques des personnes, évalué par la variation du taux de déclin (pente) du score total sur l'échelle *ALS Functional Rating Scale Revised* (ALSF<sub>RS</sub>-R) ( $p = 0,667$ ), ni quant à l'amélioration de leur qualité de vie mesurée par la variation du score *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire* (ALSAQ-40) (différence entre les groupes : 1,41 [intervalle de confiance à 95 % : (-3,3 à 6,2)]). Pour ce qui est de la prolongation de la survie, elle ne pourra être calculée avant qu'un minimum de 70 % des participants soient décédés ou qu'il se soit écoulé 3 ans depuis l'inclusion du dernier participant dans l'étude (soit en février 2026). En raison des résultats décevants de l'essai PHOENIX, le fabricant a annoncé son intention d'interrompre volontairement les autorisations de mise en marché de l'association PB/TURSO au Canada et aux États-Unis. Ce médicament ne sera plus accessible aux nouveaux patients; toutefois, ceux le recevant déjà et désirant poursuivre gratuitement le traitement avec l'accord de leur neurologue pourront continuer de le recevoir dans le cadre d'un programme de soutien aux patients de la compagnie ([Amylyx 2024](#)). Santé Canada a par ailleurs confirmé le retrait du marché d'ici le 31 décembre 2024 (Santé Canada 2024).

### **Perspective du patient**

Une rencontre avec la Société de la SLA du Québec a permis de discuter et de déterminer les effets de l'annonce des résultats de l'étude PHOENIX. Bien qu'extrêmement déçus, les membres de l'association souhaitent que les patients puissent, selon leurs préférences, prendre une décision libre et éclairée de la poursuite ou non de leurs traitements considérant les effets indésirables perçus. Cependant, ils demeurent confiants, puisque la recherche se poursuit afin de trouver de nouvelles thérapies pouvant prolonger l'espérance de vie des patients atteints de SLA et leur procurer une meilleure qualité de vie.

### **Autres aspects**

Sur le plan organisationnel, il n'y a pas d'enjeu particulier à signaler. Pour les patients qui reçoivent actuellement Albrioza<sup>MC</sup>, ce médicament est offert uniquement dans le cadre d'un programme de soutien aux patients du fabricant, lequel inclut un accès compassionnel au médicament.

À titre informatif, à la dernière évaluation d'Albrioza<sup>MC</sup>, il a été estimé que 229 patients seraient traités la 1<sup>re</sup> année, ce qui entraînerait pour la RAMQ une incidence budgétaire nette estimée à 25 086 902 \$. Il est à noter que depuis son inscription sur la liste des médicaments en juillet 2023, et dans la période allant jusqu'à mars 2024, le nombre moyen de patients ayant reçu le traitement chaque mois était de 6, soit un

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

total de 57 patients sur 9 mois, ce qui a généré une incidence budgétaire nette de 5 016 444 \$ sur cette même période.

**En conclusion**, à l’instar de la Société de la SLA du Québec, l’INESSS est conscient de l’importance d’avoir accès à un traitement qui peut réduire la perte des fonctions physiques et prolonger la vie des personnes vivant avec cette maladie. Cependant, en raison des données négatives issues de l’étude PHOENIX et dans le souci de ne pas exposer les patients à des traitements inefficaces, l’Institut recommande au ministre de retirer Albrioza<sup>MC</sup> des listes de médicaments.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amylyx**. Avril 2024. Amylyx pharmaceuticals announces formal Intention to remove RELYVRIO®/ALBRIOZA™ from the market; provides updates on access to therapy, pipeline, corporate restructuring, and strategy. [En ligne. Page consultée le 15 mai 2024] Disponible à : <https://www.amylyx.com/news/amylyx-pharmaceuticals-announces-formal-intention-to-remove-relyvrrior/albrioza™-from-the-market-provides-updates-on-access-to-therapy-pipeline-corporate-restructuring-and-strategy>
- **Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Albrioza<sup>MC</sup> – Traitement de la sclérose latérale amyotrophique. Québec. Qc :INESSS;2022. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juillet\\_2022/Albrioza\\_2022\\_06.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2022/Albrioza_2022_06.pdf)
- **Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Albrioza<sup>MC</sup> – Traitement de la sclérose latérale amyotrophique. Québec. Qc :INESSS;2023. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/mars\\_2023\\_2\\_albrioza\\_/Albrioza\\_2023\\_02\\_modifie.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/mars_2023_2_albrioza_/Albrioza_2023_02_modifie.pdf)
- **Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, et coll.** Effect of sodium phenylbutyrate/taurursodiol on tracheostomy/ventilation-free survival and hospitalisation in amyotrophic lateral sclerosis: long term results from CENTAUR trial. NNSP 2022a;93:71-5.
- **Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, et coll.** Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-aurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 2021;63(1):31-9.
- **Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, et coll.** Trial of sodium phenylbutyrate–taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. NEJM 2020;383:919-30.
- **Paganoni S, Watkins MA C, Cawson BA M, et coll.** Survival analyses from the CENTAUR trial in amyotrophic lateral sclerosis: evaluating the impact of treatment crossover on outcomes. Muscle Nerve 2022b;66:136-41.
- **Santé Canada**. Renseignements importants sur l’innocuité et l’efficacité d’ALBRIOZA (phénylbutyrate de sodium et ursodoxicolaurine) – Retrait du marché et accès restreint continu. [En ligne. Page consultée le 10 juin 2024]. Disponible à : <https://recalls-rappels.canada.ca/fr/avis-rappel/renseignements-importants-sur-innocuite-et-efficacite-albrioza-phenylbutyrate-sodium-et>
- **van den Berg LH** Results from a global Phase 3 trial evaluating an oral, fixed-dose combination of sodium phenylbutyrate and taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. Disponible à : <https://www.amylyx.com/document/final-aan-oral-presentation.pdf>

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

**BIMZELX<sup>MC</sup>**

***Arthrite psoriasique***

**Avis transmis au ministre en juin 2024**

**Marque de commerce :** Bimzelx

**Dénomination commune :** Bimekizumab

**Fabricant :** U.C.B.

**Forme :** Solution pour injection sous-cutanée (seringue préremplie et stylo)

**Teneur :** 160 mg/ml (1 ml)

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Bimzelx<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave, si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

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

#### **Indication reconnue pour le paiement**

- ◆ pour le traitement de l'arthrite psoriasique modérée ou grave de forme rhumatoïde :
  - à l'instauration du traitement, la personne doit avoir 8 articulations ou plus avec synovite active, et 1 des 4 éléments suivants :
    - 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 par 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication, 1 des 2 agents doit être :
    - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine;
    - ou
    - la sulfasalazine à la dose de 2 000 mg par jour.

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

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et 1 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 0,2 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 concernant le bimekizumab sont données à raison de 160 mg toutes les 4 semaines.

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

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et 1 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 0,2 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 concernant le bimekizumab sont données à raison de 160 mg toutes les 4 semaines.

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

## Évaluation

*L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué de rhumatologues et de médecins internistes, dont la pratique est axée notamment sur le traitement de l'arthrite psoriasique, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'INESSS.*

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le bimekizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 humanisé qui s'administre par voie sous-cutanée. Il se lie de façon sélective aux interleukines (IL)-17A et IL-17F, cytokines pro-inflammatoires en cause notamment dans la pathophysiologie de l'arthrite psoriasique. Le bimekizumab est notamment indiqué pour « le traitement des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique évolutif. Bimzelx peut être utilisé seul ou en association avec un médicament antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) non biologique conventionnel (par exemple, le méthotrexate) ».

### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de Bimzelx<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication. L'évaluation a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada. Elle est réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC).

À titre informatif, Bimzelx<sup>MC</sup> est présentement inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes d'une forme modérée à grave de psoriasis en plaques chronique.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

L'arthrite psoriasique affecterait environ 1 à 2 personnes sur 1 000 habitants, selon l'Association canadienne des patients atteints de psoriasis (2021). Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique qui touche aussi fréquemment les hommes que les femmes. Les symptômes de l'arthrite psoriasique sont variables d'un patient à l'autre et peuvent toucher le squelette axial et périphérique. L'atteinte axiale peut entraîner une dorsalgie chronique, alors que les manifestations périphériques comprennent notamment les dactylites et les enthésites. De plus, la majorité des patients souffrants d'arthrite psoriasique seront également atteints de psoriasis en plaques. La plupart du temps, l'apparition du psoriasis précédera celle de l'arthrite psoriasique.

Les patients atteints d'arthrite psoriasique peuvent recevoir en traitement de 1<sup>re</sup> intention des antirhumatismeux modificateurs de la maladie (ARMM) standards tels que la sulfasalazine ou le méthotrexate. Les patients qui n'ont pas eu de réponse adéquate après l'essai d'au moins 2 ARMM peuvent recevoir un agent biologique inscrit sur les listes des médicaments sous certaines conditions, soit un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF $\alpha$ ), en l'occurrence, l'adalimumab, le certolizumab pegol (Cimzia<sup>MC</sup>), l'éta nercept, le golimumab (Simponi<sup>MC</sup>) ou bien un inhibiteur de l'IL-17, soit

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

l'ixékizumab (Taltz<sup>MC</sup>) ou le sécukinumab (Cosentyx<sup>MC</sup>). De plus, un inhibiteur de Janus Kinase (JAK) qui s'administre par voie orale, l'upadacitinib, est également une option. Pour les patients qui présentent une contre-indication, une intolérance ou un échec des anti-TNF $\alpha$ , l'ustekinumab, inhibiteur des IL-12 et IL-23, est aussi offert, de même que l'infliximab (versions biosimilaires), autre anti-TNF $\alpha$ .

### **Besoin de santé**

Les patients atteints d'arthrite psoriasique et qui n'ont pas de réponse satisfaisante aux ARMM standards peuvent recevoir un agent biologique. Or, malgré la diversité de l'arsenal thérapeutique, une option supplémentaire, dotée d'un mécanisme d'action différent, bien tolérée, efficace pour améliorer les signes et les symptômes de cette maladie ainsi que la qualité de vie des patients, est toujours recherchée.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, les études BE OPTIMAL (McInnes 2023) et BE COMPLETE (Merola 2023) sont retenues pour l'évaluation, de même que des données à plus long terme de celles-ci (Ritchlin 2023, Coates 2024). De plus, l'INESSS a aussi considéré une méta-analyse en réseau (MAenR), soumise par le fabricant (données non publiées, Mease 2024).

#### Étude BE OPTIMAL (patients n'ayant jamais reçu d'agent biologique)

L'étude BE OPTIMAL est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du bimekizumab chez 852 adultes atteints d'arthrite psoriasique et qui n'ont jamais reçu d'agent biologique antérieurement. Les patients inclus devaient avoir reçu un diagnostic d'arthrite psoriasique défini par les critères de la *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR) depuis au moins 6 mois, avoir au moins 3 articulations enflées et 3 articulations douloureuses ainsi qu'un antécédent de psoriasis en plaques ou avoir présentement au moins 1 lésion active de psoriasis. Ils pouvaient recevoir des ARMM, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des corticostéroïdes oraux, à certaines conditions. Les patients ont été répartis de façon aléatoire selon le ratio 3:1:2 pour recevoir, par voie sous-cutanée, le bimekizumab à raison de 160 mg toutes les 4 semaines, l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines ou le placebo jusqu'à la semaine 16. Il est à noter que le groupe adalimumab est présent comme groupe de référence seulement. La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification, selon la région géographique et la présence ou non d'érosion osseuse.

Le paramètre d'évaluation principal est l'atteinte de la réponse ACR50 avec le bimekizumab comparativement au placebo à la semaine 16. Ce critère composite de l'*American College of Rheumatology* est défini par l'amélioration de 50 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués. Le plan statistique permet de contrôler l'inflation du risque alpha pour le paramètre principal ainsi que plusieurs paramètres secondaires clés, dans un ordre hiérarchique préétabli. Les principaux résultats, obtenus dans la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

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

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude BE OPTIMAL (McInnes 2023)

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup> à la semaine 16	Bimekizumab <sup>b</sup> (n = 431)	Adalimumab <sup>c</sup> (n = 140)	Placebo (n = 281)
Réponse ACR50 <sup>d,e</sup> RC c. placebo <sup>f</sup>	44 % 7,1 (4,6 à 10,9), p < 0,0001	46 %	10 %
Variation du score HAQ-DI <sup>g</sup> Différence c. placebo <sup>h</sup>	-0,26 -0,19 (-0,26 à -0,13), p < 0,0001	-0,33	-0,09
Réponse PASI90 <sup>e,i</sup> RC c. placebo <sup>f</sup>	(n = 217) 61 % 63,0 (22,2 à 178,9), p < 0,0001	(n = 68) 41 %	(n = 140) 3 %
Variation du score vdH-S <sup>j</sup> (sous-groupe) <sup>k</sup> Différence c. placebo <sup>h</sup>	(n = 361) 0,01 -0,33 (-0,52 à -0,13), p = 0,0012	(n = 112) -0,06	(n = 227) 0,36
Variation du score vdH-S <sup>j</sup> (population totale) Différence c. placebo <sup>h</sup>	(n = 420) 0,01 -0,28 (-0,45 à -0,11), p = 0,0012	(n = 135) -0,03	(n = 269) 0,31
Réponse MDA <sup>e,l</sup> RC c. placebo <sup>h</sup>	45 % 5,4 (3,7 à 8,1), p < 0,0001	45 %	13 %

c : Contre; RC : Rapport de cotes.

a Tous les paramètres présentés dans le tableau font partie de la séquence hiérarchique.

b Le bimekizumab est administré à raison de 160 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

c L'adalimumab est administré à raison de 40 mg toutes les 2 semaines. Il est à noter que ce groupe est présent comme groupe de référence seulement.

d La réponse ACR50 est un critère composite de l'*American College of Rheumatology*. Elle signifie une amélioration de 50 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués.

e Résultat exprimé en pourcentage de patients.

f Rapport de cotes du groupe bimekizumab comparativement au groupe placebo, intervalle de confiance à 95 % et valeur p.

g L'*Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) est une mesure de l'incapacité fonctionnelle. Le score varie de 0 à 3, 0 correspondant à l'absence d'incapacité.

h Différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes bimekizumab et placebo, intervalle de confiance à 95 % et valeur p.

i La réponse PASI90 est une amélioration d'au moins 90 % du score *Psoriasis Area and Severity Index* chez les personnes dont au moins 3 % de la surface corporelle était atteinte de psoriasis en plaques à l'inclusion.

j Le score total van der Heijde-Sharp (vdH-S) modifié est une mesure des dommages structuraux. Une augmentation du score indique une augmentation des dommages structuraux.

k Le sous-groupe de patients correspond aux patients ayant à l'inclusion au moins 1 érosion osseuse et 1 protéine C-réactive haute sensibilité (CRP-hs) d'au moins 6 mg/l.

l La réponse *minimal disease activity* (MDA) représente une activité minimale de la maladie définie par l'atteinte d'au moins 5 des critères suivants; ≤ 1 articulation douloureuse, ≤ 1 articulation enflée, un score PASI ≤ 1 ou une surface corporelle atteinte ≤ 3, une douleur ≤ 15 points sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100, un score *Patient Global Assessment* (PGA) pour l'arthrite psoriasique ≤ 20 points sur une échelle de 0 à 100, un score HAQ-DI ≤ 0,5 point et un score ≤ 1 point au *Leeds Enthesitis Index* (LEI).

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les facteurs de stratification sont globalement acceptables. Les caractéristiques de base des patients sont somme toute bien réparties entre les groupes.
- La durée de l'étude est convenable et comparable à certaines autres études concernant cette maladie. De plus, des données de prolongation jusqu'à 52 semaines sont présentées dans une autre publication (Ritchlin 2023).

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

- Les paramètres d'évaluation sont appropriés, puisque ceux-ci permettent d'évaluer l'effet du traitement sur la symptomatologie, sur l'aspect fonctionnel et sur les dommages structuraux. Plus précisément, la réponse ACR50 comme paramètre principal d'évaluation est un choix pertinent et préférable à la réponse ACR20, utilisée antérieurement dans plusieurs études en arthrite psoriasique comme paramètre principal. En effet, la réponse ACR20 ne représente pas un soulagement significatif des symptômes chez les patients, selon les cliniciens consultés.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation les plus importants.
- Dans tous les groupes, plus de 93 % des patients ont terminé cette étude.

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

- Dans l'ensemble, les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. Environ 69 % des patients recevaient un ARMM et parmi ceux-ci, 58 % recevaient du méthotrexate. De plus, 50 % des patients étaient atteints de psoriasis en plaques qui affectaient au moins 3 % de la surface corporelle, près de 29 % avaient des enthésites et 12 % avaient des dactylites.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec, selon les cliniciens consultés.
- Le choix d'un placebo comme comparateur est déploré et il aurait été souhaitable qu'un comparateur actif reconnu et inscrit sur les listes des médicaments soit utilisé. De fait, le groupe adalimumab, utilisé comme groupe de référence, aurait été préférable au placebo comme comparateur.

À la semaine 16, les résultats montrent que le bimekizumab est plus efficace que le placebo pour l'atteinte d'une réponse ACR50, d'une réponse PASI90 (amélioration d'au moins 90 % du score au *Psoriasis Area and Severity Index*) et d'une activité minimale de la maladie évaluée selon la réponse *minimal disease activity* (MDA). Des données exploratoires indiquent que le bimekizumab se distinguerait également du placebo pour l'atteinte d'une réponse ACR20 (62 % contre 24 %). Par ailleurs, le bimekizumab se démarque de façon statistiquement significative du placebo pour la variation du score au *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQDI). L'ampleur de la différence n'atteint pas la valeur de 0,3 point, le seuil de signification clinique retenue antérieurement par l'INESSS (Tatzl 2018, Rinvoq 2021). Cependant, des données exploratoires indiquent que le pourcentage de patients dont le score HAQ-DI a diminué d'au moins 0,35 point est en faveur du bimekizumab (51 %) par rapport au placebo (32 %). En outre, le bimekizumab est plus efficace que le placebo pour limiter la progression des dommages structuraux, autant pour le sous-groupe de patient à risque de progression plus élevé que pour la population totale incluse dans l'étude.

À partir de la semaine 16, les patients du groupe placebo ont commencé le bimekizumab 160 mg toutes les 4 semaines. Les groupes bimekizumab et adalimumab ont continué de recevoir leur traitement respectif tel qu'assigné initialement. Les données à 24 semaines indiquent que l'effet du bimekizumab semble se maintenir au fil du temps parmi ceux qui en recevaient depuis le début de l'étude.

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment à 16 semaines avec le bimekizumab comparativement au placebo sont les nasopharyngites (9 % contre 5 %), les céphalées (5 % contre 2 %), les infections fongiques (5 % contre 1 %), les diarrhées (4 % contre 2 %) et les pharyngites (3 % contre 1 %). Les effets indésirables ont conduit à l'abandon du traitement chez 2 % des patients recevant le bimekizumab et 1 % de ceux recevant le placebo. Aucun décès, cas d'idée ou de comportement suicidaire,

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

d'infection fongique systémique, d'infection fongique grave à *Candida* ainsi qu'aucun cas d'hypersensibilité grave n'a été rapporté durant l'étude. Par ailleurs, les données d'innocuité à 24 semaines indiquent un profil d'effets indésirables similaire à celui observé à 16 semaines avec le bimekizumab. De plus, les effets indésirables graves et ceux d'intensité sévère étaient rapportés chez un pourcentage de patients similaires entre les groupes adalimumab et bimekizumab à 24 semaines de traitement.

Des données à 52 semaines sont présentées dans la publication de Ritchlin (2023). Les résultats indiquent globalement un maintien de l'effet chez les patients recevant le bimekizumab depuis le début de l'étude pour les paramètres d'intérêt évalués. De plus, les données portant sur les patients du groupe placebo ayant transféré vers le bimekizumab à la semaine 16 semblent montrer une amélioration des différents paramètres à la semaine 52. Enfin, les données d'innocuité obtenues à plus long terme indiquent un profil d'innocuité similaire à celui observé après 16 et 24 semaines.

#### Étude BE COMPLETE (patients ayant reçu antérieurement des agents biologiques)

L'étude BE COMPLETE est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du bimekizumab chez 400 adultes atteints d'arthrite psoriasique ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à 1 ou 2 anti-TNF $\alpha$  antérieurement. Les patients inclus devaient avoir reçu un diagnostic d'arthrite psoriasique défini par les critères de la *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)* depuis au moins 6 mois, avoir au moins 3 articulations enflées et 3 articulations douloureuses ainsi qu'avoir un antécédent de psoriasis en plaques ou avoir présentement au moins 1 lésion active de psoriasis. Ils pouvaient recevoir des ARMM, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des corticostéroïdes oraux, à certaines conditions. Les patients ont été répartis de façon aléatoire selon le ratio 2:1 pour recevoir par voie sous-cutanée 160 mg de bimekizumab toutes les 4 semaines ou un placebo. La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification, selon la région géographique et l'exposition antérieure aux anti-TNF $\alpha$  (réponse inadéquate ou intolérance).

Le paramètre d'évaluation principal est l'atteinte de la réponse ACR50 à la semaine 16. Le plan statistique permet de contrôler l'inflation du risque alpha pour le paramètre principal ainsi que plusieurs paramètres secondaires clés, dans un ordre hiérarchique préétabli. Les principaux résultats sur la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

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

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude BE COMPLETE (Merola 2023)

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup> à la semaine 16	Bimekizumab <sup>b</sup> (n = 267)	Placebo (n = 133)	RC ou différence (IC95 %); valeur p
Réponse ACR50 <sup>c,d</sup>	43 %	7 %	11,1(5,4 à 23,0) <sup>e</sup> p < 0,0001
Variation du score HAQ-DI <sup>f</sup>	-0,38	-0,07	-0,33 <sup>g</sup> (-0,42 à -0,23) p < 0,0001
Réponse PASI90 <sup>d,h</sup>	(n = 176) 69 %	(n = 88) 7 %	30,2 (12,4 à 73,9) <sup>e</sup> p < 0,0001
Réponse MDA <sup>d,i</sup>	44 %	6 %	13,1 (6,1 à 28,0) <sup>e</sup> p < 0,0001

RC : Rapport de cotes.

a Tous les paramètres présentés dans le tableau font partie de la séquence hiérarchique.

b Le bimekizumab est administré à raison de 160 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

c La réponse ACR50 est des critères composites de l'*American College of Rheumatology*. Elle signifie une amélioration de 50 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués.

d Le résultat exprimé en pourcentage de patients.

e Le résultat est exprimé par le rapport de cotes.

f L'*Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) est une mesure de l'incapacité fonctionnelle. Ce score varie de 0 à 3, 0 correspondant à l'absence d'incapacité.

g Le résultat est exprimé par la différence de la moyenne des moindres carrés.

h La réponse PASI90 est une amélioration d'au moins 90 % du score *Psoriasis Area and Severity Index* chez les personnes dont au moins 3 % de la surface corporelle était atteinte de psoriasis en plaques à l'inclusion.

i La réponse *minimal disease activity* (MDA) représente une activité minimale de la maladie définie par l'atteinte d'au moins 5 des critères suivants; ≤ 1 articulation douloureuse, ≤ 1 articulation enflée, un score PASI ≤ 1 ou une surface corporelle atteinte ≤ 3, une douleur ≤ 15 points sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100, un score *Patient Global Assessment* (PGA) pour l'arthrite psoriasique ≤ 20 points sur une échelle de 0 à 100, un score HAQ-DI ≤ 0,5 point et un score ≤ 1 point au *Leeds Enthesitis Index* (LEI).

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les facteurs de stratification sont somme toute acceptables. Les caractéristiques de base des patients sont globalement bien réparties entre les groupes.
- La durée de l'étude est convenable et comparable à certaines autres études pour cette maladie. De plus, des données de prolongation jusqu'à 52 semaines sont présentées dans une autre publication.
- Les paramètres d'évaluation sont appropriés puisque ceux-ci permettent d'évaluer l'effet du traitement sur la symptomatologie et l'aspect fonctionnel. Plus précisément, la réponse ACR50 comme paramètre principal d'évaluation est un choix pertinent et préférable à l'ACR20, utilisé antérieurement dans plusieurs études en arthrite psoriasique. Toutefois, un paramètre secondaire évaluant l'effet sur les dommages structuraux aurait été intéressant.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation les plus importants.
- L'étude a été terminée par 99 % des patients recevant le bimekizumab et 94 % de ceux recevant le placebo.

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

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

- Environ 51 % des patients recevaient un ARMM à l'inclusion, parmi ceux-ci, 43 % recevaient du méthotrexate. À l'inclusion, 77 % des patients avaient eu une réponse inadéquate à 1 anti-TNF $\alpha$ , 11 % à 2 anti-TNF $\alpha$  et 12 % y étaient intolérants. De plus, 66 % des patients étaient atteints de psoriasis en plaques qui affectaient au moins 3 % de la surface corporelle, près de 36 % avaient des enthésites et 12 % avaient des dactylites.
- En général, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec, selon les cliniciens consultés.
- Bien qu'une comparaison entre le bimekizumab et un comparateur actif eût été souhaitable, la comparaison avec le placebo est convenable pour cette population expérimentée aux anti-TNF $\alpha$ .

Les résultats montrent que le bimekizumab est plus efficace que le placebo pour l'atteinte d'une réponse ACR50 et PASI90 ainsi que pour l'atteinte d'une activité minimale de la maladie, à la semaine 16. De plus, il se démarque du placebo pour l'amélioration de l'état fonctionnel évaluée par la variation du score HAQ-DI. Par ailleurs, les résultats de paramètres exploratoires indiquent que le bimekizumab se distinguerait du placebo pour le pourcentage de patients ayant une amélioration de 0,35 point du score HAQ-DI (56 % contre 22 %) ainsi que pour l'atteinte d'une réponse ACR20 (67 % contre 16 %).

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés à 16 semaines avec le bimekizumab et le placebo sont respectivement les nasopharyngites (4 % contre 1 %), les infections des voies respiratoires supérieures (2 % contre 2 %) et les infections fongiques (4 % contre 0 %). Les effets indésirables ont conduit à l'abandon du traitement chez 1 % des patients recevant le bimekizumab comparativement à aucun de ceux recevant le placebo. Pour ce qui est des effets indésirables graves, ils ont été rapportés chez 2 % des patients du groupe bimekizumab et aucun patient du groupe placebo; aucun effet indésirable grave n'a conduit à l'abandon du traitement. Aucun décès, cas d'idée ou de comportement suicidaire, d'événements cardiovasculaires majeurs, d'infection fongique systémique, d'infection fongique grave à *Candida*, ni aucun cas d'hypersensibilité grave n'a été rapporté durant l'étude.

À partir de la semaine 16, les patients du groupe placebo sont transférés au bimekizumab 160 mg toutes les 4 semaines alors que ceux répartis initialement pour recevoir le bimekizumab le continuent. Des données jusqu'à 52 semaines sont présentées dans la publication de Coates (2024). Les résultats indiquent globalement un maintien de l'effet chez les patients recevant le bimekizumab depuis le début de l'étude, concernant les paramètres d'intérêt évalués. En outre, les données sur les patients du groupe placebo ayant transféré au bimekizumab à la semaine 16 semblent montrer une amélioration des différents paramètres à la semaine 52. Finalement, les données d'innocuité obtenues à plus long terme indiquent un profil d'innocuité comparable à celui observé à 16 semaines et à celui obtenu chez les patients naïfs aux anti-TNF $\alpha$  lors de l'étude BE OPTIMAL.

#### Méta-analyse en réseau

La MAenR a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du bimekizumab à celles d'autres médicaments utilisés comme traitement de l'arthrite psoriasique. Les études sélectionnées portent sur les anti-TNF $\alpha$ , le sécukinumab, l'ixékizumab, l'upadacitinib, l'ustekinumab ainsi que sur d'autres traitements qui ne figurent pas sur les listes des médicaments pour le traitement de cette maladie. Les paramètres d'efficacité analysés sont les réponses ACR20, ACR50, ACR70, les réponses PASI50,75,90, 100 ainsi que les réponses MDA, *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC), et *very low disease activity*

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

(VLDA). La méta-analyse présente 2 analyses principales d'efficacité; la 1<sup>re</sup> porte sur les patients n'ayant jamais reçu d'agent biologique alors que la 2<sup>e</sup> porte sur les patients ayant déjà été traités par ceux-ci. Pour ce qui est de l'innocuité, une analyse globale incluant les études portant sur des patients ayant déjà utilisé ou non des agents biologiques a été effectuée. Au total, 41 études ont été retenues, portant sur une population naïve aux agents biologiques, expérimentée à ceux-ci ou mixte.

L'appréciation par l'INESSS de cette méta-analyse est la suivante :

- La méthodologie de cette méta-analyse est jugée acceptable. Une approche bayésienne a été utilisée avec un modèle à effet aléatoire ou à effet fixe selon le paramètre et la population étudiée.
- La stratégie de recherche est peu détaillée, cependant le choix des études incluses est tout de même adéquat.
- Les analyses d'efficacité ont été effectuées séparément pour les populations naïve et expérimentée aux agents biologiques, ce qui est approprié.
- Plusieurs paramètres ont été analysés; parmi ceux-ci, la réponse ACR50 est le plus pertinent. En effet, il s'agit du paramètre le plus utile pour évaluer l'efficacité comparative des différents traitements, selon les cliniciens consultés. L'atteinte d'une réponse ACR50 était le paramètre principal des études portant sur le bimekizumab et il traduit un soulagement significatif des symptômes, contrairement à l'atteinte d'une réponse ACR20, qui ne reflète pas un bénéfice suffisant chez les patients, selon les cliniciens. Il est cependant à noter que la réponse ACR20 est le paramètre principal de la majorité des études incluses, ce qui représente une limite.
- Des sources d'hétérogénéité pouvant engendrer de l'incertitude sur les résultats de la méta-analyse ont été répertoriées, notamment :
  - La mesure des paramètres d'évaluation a été effectuée à des moments variables selon les études, pouvant aller de 12 à 24 semaines pour un paramètre dont la mesure ciblée est à 16 semaines.
  - Des variations entre les patients des différentes études ou l'absence d'informations concernant certaines caractéristiques de base ont été soulevées, notamment sur l'utilisation de traitement antérieur ou de façon concomitante, la durée et la gravité de la maladie, ainsi que la présence concomitante de psoriasis et la gravité de celui-ci.
- Une comparaison de l'innocuité a été effectuée, ce qui est pertinent.
- Des analyses supplémentaires ont été effectuées en retirant les données à 24 semaines et en incluant des études portant sur une population mixte pour les analyses sur la population naïve, ce qui a pour objectif de valider la robustesse des estimations.

En ce qui concerne les patients n'ayant jamais reçu d'agent biologique, les résultats concernant la réponse ACR50 indiquent que le bimekizumab ne se distingue pas des anti-TNF $\alpha$ , de l'ixékizumab, du sécukinumab et de l'upadacitinib. Le bimekizumab aurait une efficacité supérieure à celle de l'ustekinumab. Toutefois, la plausibilité de ce résultat est remise en doute en raison des constats antérieurs de l'INESSS lors de l'évaluation du sécukinumab ([INESSS 2018a](#)), de l'ixékizumab ([INESSS 2018b](#)) et de l'upadacitinib ([INESSS 2021](#)). En effet, lors de ces évaluations, il a été considéré que ces traitements avaient une efficacité comparable aux autres traitements alors offerts, dont l'ustekinumab. À la lumière de ces constats, et considérant les limites de cette MAenR, l'efficacité du bimekizumab est plutôt considérée comme similaire à celle des autres agents biologiques chez les patients n'ayant jamais reçu l'un de ces traitements. Les données de la méta-analyse sont trop incertaines pour démontrer un avantage du bimekizumab par rapport à l'ustekinumab, ce qui est appuyé par l'opinion des cliniciens consultés.

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

Pour ce qui est des patients ayant déjà reçu au moins 1 agent biologique, les résultats concernant la réponse ACR50 indiquent que le bimekizumab ne se distingue pas du certolizumab, de l'ixékizumab, de l'upadacitinib, de l'ustekinumab et du sécukinumab 300 mg. Le bimekizumab aurait une efficacité supérieure à celle du sécukinumab 150 mg. Cependant, les intervalles de crédibilité sont larges, ce qui témoigne de l'incertitude sur ce résultat. De plus, le sécukinumab a été considéré comme similaire aux autres traitements lors de sa dernière évaluation en 2018. Considérant ces éléments et les limites de cette méta-analyse, les résultats de cette dernière ne sont pas suffisants pour démontrer un avantage d'efficacité du bimekizumab par rapport au sécukinumab 150 mg, ce qui est appuyé par l'opinion des cliniciens consultés. Pour ce qui est des anti-TNF $\alpha$  autres que le certolizumab, ils n'ont pas été inclus dans cette analyse. Or, lors des évaluations antérieures de l'ixékizumab, du sécukinumab et de l'upadacitinib, leur efficacité a également été jugée comparable à celle des autres agents biologiques, dont les anti-TNF $\alpha$ . Par conséquent, l'efficacité du bimekizumab pourrait être considérée comme similaire à celle des autres agents biologiques chez les patients ayant déjà reçu au moins 1 de ces traitements. Ce constat est aussi appuyé par les cliniciens consultés, qui mentionnent qu'aucun traitement ne semble avoir une efficacité supérieure à celle des autres pour traiter l'arthrite psoriasique en pratique clinique.

Pour ce qui est des paramètres d'efficacité autres que la réponse ACR50, les résultats sont très variables. Cependant, il en ressort globalement que le bimekizumab aurait une efficacité au moins équivalente à celle des autres traitements. Ces données permettent d'appuyer la plausibilité des constats énoncés plus haut.

En ce qui concerne l'innocuité comparative, les résultats sur la population totale, ayant déjà reçu ou non des agents biologiques, indiquent que le bimekizumab ne se distingue pas des autres traitements offerts en ce qui concerne les effets indésirables graves. Pour ce qui est des abandons causés par les effets indésirables, le bimekizumab semble similaire aux autres agents, sauf par rapport à l'ustekinumab, qui en causerait moins. Toutefois, les intervalles de crédibilité sont larges, ce qui rend ces résultats incertains. De plus, les différents agents biologiques et l'upadacitinib ont été considérés par le passé comme ayant un profil d'innocuité similaire, ce qui est appuyé par l'opinion des cliniciens consultés. Ainsi, le bimekizumab pourrait être considéré comme ayant un profil d'innocuité comparable à celui des autres traitements offerts.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation du bimekizumab, l'INESSS a reçu 1 communication conjointe du Réseau canadien du psoriasis (RCP), de la Société de l'arthrite du Canada, de l'Alliance canadienne des arthritiques (ACA), de l'Association canadienne des patients atteints de psoriasis (ACPP), de l'Association canadienne de la spondylarthrite (ACS) et de CreakyJoints.

Les informations soumises proviennent notamment de résultats de sondages remplis par des patients atteints d'arthrite psoriasique. Les patients rapportent que cette maladie entraîne des symptômes inconfortables, dont des raideurs articulaires, de la fatigue, de la douleur ainsi que du stress et de l'anxiété. De plus, ils mentionnent que l'arthrite psoriasique a des répercussions sur différents aspects de leur vie, y compris des difficultés liées à l'exercice, au sommeil, à leur capacité de travailler ainsi que sur leur vie familiale, leurs interactions sociales et leur santé mentale. Pour ce qui est des attentes des patients concernant un nouveau traitement, ils souhaitent une thérapie qui diminue la fatigue, les douleurs, les

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

raideurs ainsi que les dommages aux articulations. Par ailleurs, 3 patients ont indiqué avoir reçu du bimekizumab, 1 d'entre eux ayant répondu aux questions du sondage liées à son utilisation. Ce dernier a affirmé que le bimekizumab a amélioré sa qualité de vie et aidé à la reprise de ces activités quotidiennes. Il mentionne également avoir subi un effet indésirable tolérable (infection fongique).

### **Perspective du clinicien**

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

Les cliniciens mentionnent que la population atteinte d'arthrite psoriasique est très hétérogène et que les symptômes prédominants varient entre les patients. Parmi les différents traitements offerts, ils ne privilégient pas un médicament d'emblée par rapport à un autre. Ils précisent que les différentes thérapies ont globalement une efficacité comparable et un fardeau d'innocuité similaire; il n'y a pas un médicament qui se démarque des autres de façon générale. Le choix du traitement est donc plutôt déterminé selon les symptômes du patient, ses comorbidités et ses contre-indications.

Les cliniciens rapportent qu'il reste un besoin d'accès à de nouvelles thérapies, notamment des thérapies efficaces et au mécanisme d'action différent de celui des traitements actuellement utilisés. Cependant, en raison des différentes options actuellement offertes, ce besoin ne concerne qu'une minorité de patients. Ils considèrent que le bimekizumab ne semble pas se démarquer du sécukinumab et de l'ixékizumab, autant pour l'efficacité que pour l'innocuité, bien qu'il ait un mécanisme d'action un peu différent des autres anti-IL-17, en ciblant l'IL-17F en plus de l'IL-17A. Pour eux, le bimekizumab représente donc un anti-IL-17 supplémentaire. Ils l'utiliseraient lorsqu'un traitement ayant ce mécanisme d'action est souhaité, notamment en présence de psoriasis.

Les cliniciens déplorent l'usage du placebo dans l'étude BE OPTIMAL considérant les options de traitement actuellement offertes. Il aurait été souhaitable que le groupe adalimumab, utilisé comme groupe de référence, soit utilisé comme comparateur puisqu'il s'agit d'un standard de traitement en arthrite psoriasique. L'un des cliniciens précise toutefois que la présence du groupe adalimumab permet, au moins, une comparaison numérique, ce qui est préférable à l'absence de ce groupe. L'utilisation d'un placebo comme comparateur dans l'étude BE COMPLETE leur apparaît plus acceptable, puisque les patients devaient déjà avoir reçu des anti-TNF $\alpha$  pour être inclus.

En outre, les cliniciens mentionnent que l'utilisation de la réponse ACR50 comme paramètre principal des études BE OPTIMAL et BE COMPLETE est un choix très pertinent. Pour eux, ce paramètre devrait être le paramètre principal des futures études cliniques portant sur des agents biologiques en arthrite psoriasique, contrairement aux études antérieures dans lesquelles la réponse ACR20 était le plus souvent utilisée. En effet, celle-ci ne représente pas une amélioration suffisante des symptômes chez les patients. Pour les cliniciens, les résultats observés sur la réponse ACR50 dans les études cliniques montrent que le bimekizumab procure une amélioration jugée cliniquement significative par rapport au placebo. Il en est de même pour la réponse PASI90, pour laquelle les cliniciens affirment que les résultats sont cliniquement significatifs ainsi que d'ampleur importante et attendue d'un médicament agissant sur l'IL-17.

Selon les cliniciens consultés, la progression de dommages structuraux est moins importante avec la prise en charge actuelle des patients atteints d'arthrite psoriasique. En conséquence, l'ampleur des différences

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

entre un traitement actif et un placebo peut être faible. Ils ajoutent que l'important est de ne pas observer de progression des dommages chez les patients recevant le traitement actif. Dans l'étude BE OPTIMAL, la différence entre le bimekizumab et le placebo était statistiquement significative concernant le paramètre évaluant la progression des dommages structuraux et les patients recevant le bimekizumab n'ont pas montré de progression, ce qui est satisfaisant pour les cliniciens. Cependant, ils mentionnent qu'il aurait également été intéressant d'avoir un paramètre évaluant les dommages structuraux dans l'étude BE COMPLETE, chez des patients ayant déjà reçu des agents biologiques.

Pour ce qui est de l'amélioration fonctionnelle évaluée par la variation du score HAQ-DI, les cliniciens rapportent que le bénéfice observé avec le bimekizumab par rapport au placebo est faible dans l'étude BE OPTIMAL. En effet, la variation du score n'atteint pas le seuil d'amélioration cliniquement significatif de 0,3 point. Cependant, ils sont rassurés de constater qu'à 52 semaines, la variation du score HAQ-DI chez les patients recevant le bimekizumab depuis le début de l'étude s'améliore. En outre, ils précisent que le score HAQ-DI a été créé initialement pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ce qui fait que les questions ne sont pas bien adaptées aux patients atteints d'arthrite psoriasique puisque les symptômes peuvent différer. Pour ce qui est des patients ayant reçu antérieurement des anti-TNF $\alpha$ , la variation du score HAQ-DI atteint le seuil d'amélioration de 0,3 point, considéré comme cliniquement significatif. Les cliniciens ajoutent que de façon générale, sur l'ensemble des données, les résultats obtenus chez les patients ayant eu un échec des anti-TNF $\alpha$  leur semblent globalement numériquement supérieur à ceux naïfs aux agents biologiques, ce qui est surprenant puisque des bénéfices moins importants sont habituellement attendus chez une population réfractaire. Ils ajoutent que, de façon globale, dans l'étude BE OPTIMAL, le bimekizumab leur apparaît numériquement un peu inférieur à l'adalimumab, mais cette différence ne leur semble pas significative. Ils précisent toutefois qu'il n'est pas possible de statuer sur leur efficacité différentielle en l'absence d'analyse statistique.

Par ailleurs, pour les cliniciens, les données jusqu'à 52 semaines indiquent un profil d'innocuité acceptable et correspondant à ce qui était attendu d'un médicament agissant sur l'IL-17. Les infections fongiques répertoriées étaient donc attendues en raison du mécanisme d'action du bimekizumab.

**En conclusion**, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du bimekizumab pour le traitement de l'arthrite psoriasique modéré ou grave. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Le bimekizumab est plus efficace qu'un placebo pour améliorer la symptomatologie, l'état fonctionnel ainsi que pour atteindre une activité minimale de la maladie chez des patients atteints d'arthrite psoriasique modérée ou grave ayant déjà reçu ou non des anti-TNF $\alpha$ . De plus, chez les patients n'ayant jamais reçu d'agent biologique, il fait diminuer la progression des dommages structuraux.
- Le bimekizumab est généralement bien toléré.
- Le bimekizumab aurait une efficacité et un profil d'innocuité similaires à ceux des autres agents biologiques actuellement offerts ainsi qu'à ceux de l'upadacitinib.
- Les cliniciens jugent que le bimekizumab représente une option thérapeutique supplémentaire qui serait utilisée lorsqu'un médicament agissant sur l'IL-17 est souhaitable.

#### **JUSTESSE DU PRIX**

Les coûts d'acquisition de Bimzelx<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs se trouvent dans le tableau suivant.

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

### Coût d'acquisition du Bimzelx<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée <sup>a</sup>	Prix unitaire <sup>b</sup>	Coût d'acquisition du traitement par année <sup>c</sup>
Bimekizumab, Sol. Inj. S.C. Bimzelx <sup>MC</sup>	160 mg toutes les 4 semaines <sup>d</sup>	1 625,00 \$/seringue ou stylo de 160 mg/1 ml	21 125 \$
<b>TRAITEMENT EN CAS D'INEFFICACITÉ, D'INTOLÉRANCE OU DE CONTRE-INDICATION AUX ARMM</b>			
Adalimumab, Sol. Inj. S.C. Versions biosimilaires	40 mg toutes les 2 semaines	471,27 \$/seringue ou stylo de 40 mg/0,4 ou 0,8 ml	12 253 \$
Certolizumab pegol, Sol. Inj. S.C. Cimzia <sup>MC</sup>	400 mg aux semaines 0, 2 et 4, puis 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines	631,28 \$/seringue ou stylo de 200 mg/1 ml	1 <sup>re</sup> année : 17 676 à 18 307 \$  Années subséquentes : 16 413 \$
Étanercept, Sol. Inj. S.C. Versions biosimilaires	50 mg 1 fois par semaine <sup>d</sup>	241,00 \$/seringue ou stylo de 50 mg/1 ml	12 532 \$
Golimumab, Sol. Inj. S.C. Simponi <sup>MC</sup>	50 mg 1 fois par mois	1 447,00 \$/applicateur ou stylo de 50 mg/0,5 ml	18 811 \$
Ixékizumab, Sol. Inj. S.C. Taltz <sup>MC</sup>	160 mg à la semaine 0, puis 80 mg toutes les 4 semaines <sup>d</sup>	1 519,00 \$/seringue ou stylo de 80 mg/1 ml	1 <sup>re</sup> année : 21 266 \$  Années subséquentes : 19 747 \$
Sécukinumab, Sol. Inj. S.C. Cosentyx <sup>MC</sup>	150 mg à 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis 1 fois par mois <sup>d</sup>	772,50 \$/seringue ou stylo de 150 mg/1 ml	1 <sup>re</sup> année : 12 360 à 24 720 \$  Années subséquentes : 10 043 à 20 085 \$
Upadacitinib, Co. L.A. Rinvoq <sup>MC</sup>	15 mg 1 fois par jour	46,19 \$/comprimé de 15 mg	16 859 \$
<b>TRAITEMENT EN CAS D'INEFFICACITÉ, D'INTOLÉRANCE OU DE CONTRE-INDICATION AUX ANTI-TNF<math>\alpha</math><sup>e</sup></b>			
Infliximab <sup>h</sup> , Pd. Perf. I.V. Versions biosimilaires	5 mg/kg I.V. aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 6 à 8 semaines <sup>f</sup>	493,00 \$/fiolle de 100 mg	1 <sup>re</sup> année : 14 987 à 18 734 \$  Années subséquentes : 12 177 à 15 924 \$

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

Ustekinumab, Sol. Inj. S.C. Versions biosimilaires	45 ou 90 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines <sup>g</sup>	2 755,88 \$/seringue de 45 mg/0,5 ml	1 <sup>re</sup> année : 13 779 \$
		2 755,88 \$/seringue de 90 mg/1 ml	Années subséquentes : 12 401 \$

Anti-TNF $\alpha$  : inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha; ARMM : Antirhumatismeaux modificateurs de la maladie; Co. L.A. : Comprimé longue action; Pd. Perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse; Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

- La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.
- Il s'agit du prix de vente garanti soumis par le fabricant ou de ceux de la Liste des médicaments (avril 2024).
- Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg de poids. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- Il est à noter que la posologie peut varier en fonction de la présence concomitante de psoriasis, selon l'indication de paiement relative à cette maladie.
- La contre-indication aux anti-TNF $\alpha$  ne s'applique pas à cet agent biologique.
- La fréquence d'administration recommandée dans la monographie après le traitement d'induction est de toutes les 8 semaines, alors que celle faisant partie de l'indication de paiement est de 6 à 8 semaines.
- La dose de 90 mg est recommandée seulement pour les personnes dont le poids excède 100 kg.

#### RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'évaluation de l'efficacité du bimekizumab par l'INESSS repose sur sa propre analyse suivant l'examen d'une analyse coût-utilité soumise par le fabricant. Conséquence des constats cliniques qu'il émet, une analyse de minimisation des coûts est plutôt privilégiée. Les principales caractéristiques de cette analyse et ses résultats se trouvent ci-dessous.

#### Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

<b>Type d'analyse</b>	Minimisation des coûts
<b>Population ciblée</b>	Patients atteints d'arthrite psoriasique modérée ou grave
<b>Traitement(s) comparé(s)</b>	Bimekizumab comparativement aux agents biologiques et à l'upadacitinib
<b>Perspective de l'analyse retenue</b>	Sociétale
<b>Horizon temporel</b>	3 ans
<b>Principales sources des données cliniques</b>	BE OPTIMAL (McInnes 2023) et BE COMPLETE (Merola 2023) Méta-analyse en réseau (données non publiées et Mease 2024) Consensus de cliniciens sur une efficacité et un fardeau d'effets indésirables comparables à ceux des anti-TNF $\alpha$ , des anti-IL-17, de l'upadacitinib et de l'ustekinumab.
<b>Efficacité et innocuité</b>	Présumées globalement similaires entre le bimekizumab et ses comparateurs
<b>Hypothèse</b>	Les estimations sur la répartition des différentes posologies du certolizumab pegol, de l'infliximab et du sécukinumab sont variées en analyse de sensibilité. Ces estimations, issues des données de facturation de la RAMQ, présentent une incertitude liée à la présence de patients dont il n'est pas possible de déterminer la posologie.
<b>Coûts considérés</b>	D'acquisition du médicament, indirects <sup>a</sup>

Anti-TNF $\alpha$  : Inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha; Anti-IL-17 : Inhibiteur de l'IL-17.

- Ces coûts tiennent compte de la perte de productivité liée à l'administration par perfusion intraveineuse de l'infliximab.

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

**Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Bimzelx<sup>MC</sup> aux agents biologiques et à l'upadacitinib, sur une période de 3 ans, pour le traitement des patients atteints d'arthrite psoriasique modérée ou grave**

Médicament	Coût de traitement sur 3 ans <sup>a</sup>	Parts de marché des médicaments <sup>b</sup>
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Bimekizumab	64 728 \$	s. o.
Coût moyen pondéré	48 648 \$	
Adalimumab	39 067 \$	29 %
Certolizumab pegol <sup>c</sup>	52 925 \$	4 %
Étanercept	39 904 \$	15 %
Golimumab	58 741 \$	12 %
Infliximab <sup>d</sup>	52 566 \$	9 %
Ixékizumab	63 117 \$	6 %
Sécukinumab <sup>e</sup>	56 789 \$	18 %
Upadacitinib	52 733 \$	2 %
Ustekinumab	39 509 \$	5 %
ANALYSE DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTE : SCÉNARIO INFÉRIEUR <sup>f</sup>		
Coût moyen pondéré	47 947 \$	s. o.
ANALYSE DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTE : SCÉNARIO SUPÉRIEUR <sup>g</sup>		
Coût moyen pondéré	49 348 \$	s. o.
Pour atteindre le coût moyen pondéré, le coût d'acquisition de Bimzelx <sup>MC</sup> doit être réduit d'au moins :	25 % <sup>h,i</sup>	

s. o. : Sans objet.

- a Les estimations incluent les coûts d'acquisition du médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Ces coûts sont estimés à partir de la *Liste des médicaments* (avril 2024) et du prix de vente garanti par le fabricant.
- b Ces parts sont obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1<sup>er</sup> février 2023 au 31 janvier 2024, selon le nombre d'ordonnances standardisées pour 30 jours.
- c Les estimations des coûts de ce traitement reposent sur les statistiques de facturation de la RAMQ, qui considèrent la proportion de patients recevant la posologie de 200 mg toutes les 2 semaines et de ceux recevant la posologie de 400 mg 1 fois par mois (respectivement 10 % et 90 %).
- d Les estimations des coûts de ce traitement reposent sur les statistiques de facturation de la RAMQ, qui considèrent la proportion de patients recevant le traitement à une fréquence d'administration de toutes les 6 semaines et de ceux recevant le traitement à une fréquence d'administration de toutes les 8 semaines (respectivement 50 % et 50 %).
- e Les estimations des coûts de ce traitement reposent sur les statistiques de facturation de la RAMQ, qui considèrent la proportion de patients recevant la posologie de 150 mg et de ceux recevant la posologie de 300 mg (respectivement 32 % et 68 %).
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 10 à 20 % de la proportion des patients qui reçoivent 1 dose d'entretien de 200 mg de certolizumab pegol toutes les 2 semaines, d'une augmentation de 50 à 60 % des patients qui reçoivent de l'infliximab à une fréquence de 6 semaines, et d'une augmentation de 68 à 78 % des patients qui reçoivent la dose d'entretien de 300 mg de sécukinumab toutes les 4 semaines.
- g Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 10 à 0 % de la proportion des patients qui reçoivent la dose d'entretien de 200 mg de certolizumab pegol toutes les 2 semaines, d'une réduction de 50 à 40 % des patients qui reçoivent de l'infliximab à une fréquence de 6 semaines, et d'une réduction de 68 à 58 % des patients qui reçoivent la dose d'entretien de 300 mg de sécukinumab toutes les 4 semaines.
- h Cette réduction est possiblement sous-estimée étant donné que les comparateurs ont fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle.
- i Selon le scénario inférieur et supérieur, le coût d'acquisition du bimekizumab devrait être réduit d'au moins 24 % et 26 % afin qu'il soit équivalent au coût moyen pondéré de ses comparateurs, respectivement.

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

Il ressort de cette analyse que, sur un horizon temporel de 3 ans, l'utilisation du bimekizumab présente un coût plus élevé (+16 080 \$) que celui de ses comparateurs. Un prix inférieur d'au moins 25 % doit être appliqué à son prix de vente garanti afin qu'il soit équivalent au coût moyen pondéré de ses comparateurs.

Deux analyses de sensibilité déterministes ont été réalisées en faisant varier la proportion de patients qui reçoivent la dose d'entretien de 200 mg de certolizumab pegol toutes les 2 semaines, la proportion de patients qui reçoivent la dose de 300 mg de sécukinumab toutes les 4 semaines, et la proportion de patients qui reçoivent de l'infliximab à une fréquence d'administration de toutes les 6 semaines, afin de tenir compte de l'incertitude entourant la valeur réelle de ces paramètres. Il ressort du scénario inférieur et supérieur que le prix de vente garanti du bimekizumab devrait être réduit d'au moins 24 % et 26 % afin qu'il soit équivalent au coût moyen pondéré de ses comparateurs, respectivement.

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

##### **Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse de minimisation des coûts a été retenue par l'INESSS pour évaluer l'efficacité du bimekizumab. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), l'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire.

#### **CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI**

Il est recommandé au ministre d'ajouter une indication reconnue à Bimzelx<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'arthrite psoriasique modéré ou grave. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Le bimekizumab est plus efficace qu'un placebo, notamment pour améliorer la symptomatologie, l'état fonctionnel et les dommages structuraux chez des patients atteints d'arthrite psoriasique modérée ou grave.
- Le bimekizumab est généralement bien toléré.
- Le bimekizumab aurait une efficacité et une innocuité globalement similaires à celles des autres traitements offerts. Pour les cliniciens, il représente donc une option thérapeutique supplémentaire.
- Le prix de vente garanti de 1 seringue ou stylo de 160 mg/1 ml de bimekizumab est de 1 625 \$. Son coût d'acquisition annuel est de 21 125 \$. Il est plus élevé que celui de la majorité de ses comparateurs, à l'exception de l'ixékizumab et du sécukinumab.
- Une analyse de minimisation des coûts a été retenue pour évaluer l'efficacité du bimekizumab. Il en ressort que sur 3 ans, le coût de traitement par le bimekizumab est plus élevé que celui de ses comparateurs, soit de +16 080 \$ par rapport au coût moyen pondéré de ses comparateurs, et ce, pour des bénéfices de santé globalement similaires.
- Un prix inférieur d'au moins 25 % doit être appliqué à son prix de vente garanti afin qu'il soit équivalent au coût moyen pondéré de ses comparateurs. Notons que les comparateurs ont fait l'objet d'une entente d'inscription depuis et que le coût moyen pondéré ne tient pas compte des rabais et ristournes confidentielles.
- Bien que l'INESSS n'ait pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire puisqu'une analyse de minimisation des coûts a été retenue pour évaluer l'efficacité du bimekizumab, son remboursement devrait permettre au régime général d'assurance médicaments ou aux

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

établissements de santé de dégager des économies ou, à tout le moins, se faire à coût nul, et ce, en considérant les rabais et ristournes confidentielles des ententes d'inscription en vigueur.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Coates LC, Landewé R, McInnes IB, et coll.** Bimekizumab treatment in patients with active psoriatic arthritis and prior inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: 52-week safety and efficacy from the phase III BE COMPLETE study and its open-label extension BE VITAL. RMD Open 2024;10(1):e003855. doi:10.1136/rmdopen-2023-003855.
- **McInnes IB, Asahina A, Coates LC, et coll.** Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naïve to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). Lancet 2023;401(10370):25-37. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02302-9.
- **Mease PJ, Gladman DD, Merola JF, et coll.** Comparative efficacy and safety of bimekizumab in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2024. doi:10.1093/rheumatology/kead/705.
- **Merola JF, Landewé R, McInnes IB, et coll.** Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). Lancet 2023;401(10370):38-48. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02303-0.
- **Ritchlin CT, Coates LC, McInnes IB, et coll.** Bimekizumab treatment in biologic DMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis: 52-week efficacy and safety results from the phase III, randomised, placebo-controlled, active reference BE OPTIMAL study. Ann Rheum Dis 2023;82(11):1404-14.

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

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

**ELREXFIO<sup>MC</sup>**

***Myélome multiple récidivant ou réfractaire***

**Avis transmis au ministre en juin 2024**

**Marque de commerce :** Elrexio

**Dénomination commune :** Elranatamab

**Fabricant :** Pfizer

**Forme :** Solution pour injection sous-cutanée

**Teneurs :** 40 mg/ml (1,1 ml et 1,9 ml)

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Elrexio<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire (MM R/R), si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique;
- Réalisation d'un suivi clinique.

#### **Considérations liées à l'implantation**

À la lumière des incertitudes liées à l'accès anticipé et de l'autorisation conditionnelle de mettre ce médicament sur le marché canadien, l'INESSS soulève les considérations suivantes liées à l'implantation de l'elranatamab :

- L'elranatamab a reçu un avis de conformité conditionnel de Santé Canada, notamment dans l'attente des résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude à répartition aléatoire de phase III comparant l'elranatamab en monothérapie et en association avec le daratumumab, à la combinaison daratumumab/pomalidomide/dexaméthasone en 2<sup>e</sup> intention de traitement ou plus du MM R/R (étude : MagnetisMM-5, [NTC05020236](#)). L'INESSS pourrait procéder à la réévaluation de l'elranatamab à la lumière des nouvelles données probantes dans un horizon jugé raisonnable et opportun, en considérant l'achèvement de l'étude de confirmation réclamée dans [l'avis de conformité conditionnel de Santé Canada](#). L'Institut recommande que le fabricant soutienne financièrement la réévaluation, le cas échéant, et s'engage à soumettre, au plus tard d'ici 3 ans, un dossier d'évaluation complet comprenant toutes nouvelles données, y compris celles de l'étude MagnetisMM-5, celles du suivi à long terme de l'étude MagnetisMM-3, celles de nouvelles études, dont les données de vie réelle relatives à l'elranatamab au Canada et à travers le monde et applicables au contexte québécois. L'INESSS considérera également les données colligées en contexte réel de soins au Québec. Une nouvelle analyse d'efficience devra aussi être soumise ou, à défaut, l'analyse actuelle devra être mise à jour avec les nouvelles données. Une mise à jour de

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

l'analyse d'impact budgétaire incluant notamment des informations sur le nombre de patients ayant réellement reçu l'elranatamab en contexte réel de soins au Québec devra aussi être soumise à l'INESSS.

#### Indication reconnue

- ◆ pour le traitement de 4<sup>e</sup> intention ou plus du myélome multiple récidivant ou réfractaire, chez les personnes :
  - ayant déjà reçu 1 immunomodulateur, 1 inhibiteur du protéasome et 1 anticorps ciblant la protéine CD38;  
et
  - dont la maladie est réfractaire au dernier traitement reçu;  
et
  - dont le statut de performance sur l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le prescripteur devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie, définie par les critères de l'International Myeloma Working Group.

Il est à noter que l'elranatamab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps bispécifique ciblant l'antigène de maturation des lymphocytes B, si celui-ci a été administré pour le traitement du myélome multiple.

Le traitement d'induction et la greffe autologue de cellules souches suivie d'un traitement d'entretien ne constituent que 1 seule intention de traitement.

## Évaluation

*L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'hémo-oncologues et d'un pharmacien, dont la pratique est axée notamment sur le traitement du myélome multiple, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à*

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

*l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérimentiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'équipe-projet et le CDP – Remboursement et accès.*

## **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

L'elranatamab est un anticorps humanisé bispécifique qui s'administre par voie sous-cutanée et qui cible à la fois le récepteur CD3 epsilon exprimé à la surface des lymphocytes T et l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), qui est exprimé à la surface des cellules B du myélome multiple (MM) malin. Ces 2 sites de liaison permettent à l'elranatamab d'attirer les lymphocytes T CD3<sup>+</sup> très près des cellules qui expriment le BCMA, afin de les activer et de mener à la lyse et à la mort subséquente des cellules qui expriment le BCMA.

L'elranatamab est indiqué pour « le traitement du myélome multiple récurrent ou réfractaire chez les adultes qui ont reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures, notamment un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui une progression de la maladie a été observée pendant le dernier traitement ». Il a reçu un avis de conformité conditionnel de Santé Canada, notamment dans l'attente de résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude à répartition aléatoire de phase III MagnetisMM-5 ([NCT05020236](#)), comparant l'elranatamab en monothérapie ou en combinaison avec le daratumumab, par rapport à la combinaison daratumumab, pomalidomide et dexaméthasone pour le traitement des patients atteints de MM et ayant reçu au moins 1 intention de traitement antérieure incluant la lénalidomide et 1 inhibiteur du protéasome (IP).

## **CONTEXTE DE L'ÉVALUATION**

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation d'Elrexfio<sup>MC</sup> par l'INESSS. Bien que le fabricant demande une inscription sur les 2 listes de médicaments, l'INESSS ne considère qu'une inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements*. En effet, étant donné l'application toujours actuelle de la [circulaire 2000-028](#) qui stipule que l'administration d'un traitement anticancéreux doit être prise en charge par les établissements de santé, l'évaluation actuelle de l'INESSS sera restreinte à ce cadre.

Il est à noter que le téclistamab (Tecvayli<sup>MC</sup>), autre anticorps bispécifique ciblant le CD3 et le BCMA, a récemment été évalué par l'INESSS pour la même indication ([INESSS 2024](#)).

## **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

### **Contexte de la maladie**

Le MM est un cancer hématologique de la moelle osseuse qui touche les plasmocytes, un type de lymphocytes B matures responsables de la sécrétion d'anticorps lors de la réponse immunitaire. Bien qu'il s'agisse de la 2<sup>e</sup> des hémopathies les plus répandues (10 à 17 % des cancers hématologiques) après le lymphome non hodgkinien (Das 2022, Dimopoulos 2021, Siegel 2021), le MM ne représente que le 15<sup>e</sup> des cancers le plus fréquemment diagnostiqués au Canada (1,7 % des cas incidents) et la 14<sup>e</sup> cause de décès par cancer (1,9 % des décès) (Brenner 2022). Selon les projections du Registre québécois du cancer, 1 066 nouveaux cas de MM ont été diagnostiqués en 2023 au Québec. De plus, 375 décès ont été enregistrés en 2020 ([SRQC 2023](#)). Dans les dernières décennies, la survie à 5 ans des patients s'est améliorée, passant de 28 % en 1975 à 56 % en 2012; environ 33 % des patients sont maintenant en vie à 10 ans (Das, Hemminki 2021). La survie médiane, estimée entre 4 et 10 ans, varie notamment selon l'âge au diagnostic, le risque cytogénétique et le stade de la maladie d'après les critères du *Revised* –

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

*International Staging System (R-ISS)* (Bobin 2020, Moreau 2017, Palumbo 2015, Van de Donk 2021). Ce type de cancer touche davantage les hommes que les femmes et sa fréquence augmente avec l'âge. À cet égard, l'âge médian au diagnostic est d'environ 69 ans; il touche rarement les personnes de moins de 45 ans (< 4 % des cas incidents; Bobin, Howlader 2021).

Le MM est une maladie évolutive grave, généralement incurable, qui se caractérise par des périodes de maladie progressive symptomatique et de maladie contrôlée par des traitements. Son évolution clinique est très variable en raison de l'hétérogénéité génétique importante découlant de l'accumulation de mutations génétiques somatiques et de l'apparition d'anomalies chromosomiques pendant le développement cellulaire des plasmocytes (Hemminki, Van de Donk). Les complications engendrées par la progression de la maladie comprennent l'apparition de lésions ostéolytiques entraînant des douleurs osseuses et des fractures pathologiques, l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, le syndrome d'hyperviscosité, les cytopénies ainsi qu'une défaillance immunitaire qui se manifeste par une vulnérabilité accrue aux infections (Das).

Seul le MM actif symptomatique est traité; le MM indolent fait l'objet d'une surveillance active modulée selon le score de risque de progression (Dimopoulos). Tant le traitement initial du MM que les traitements de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> intention reposent sur l'administration de thérapies systémiques qui contiennent habituellement une combinaison de corticostéroïdes, d'agents chimiothérapeutiques et de thérapies ciblées ou biologiques. Les multiples options de thérapies systémiques sont issues de 3 principales classes de molécules : 1) les agents immunomodulateurs (IMiD) comme la lénalidomide ou la pomalidomide, 2) les inhibiteurs du protéasome (IP) comme le bortézomib ou le carfilzomib (Kyprolis<sup>MC</sup>) et 3) les anticorps monoclonaux (AcM) anti-CD38 comme le daratumumab (Darzalex<sup>MC</sup>) ou l'isatuximab (Sarclisa<sup>MC</sup>) (Padala 2021, Dimopoulos, NCCN 2024). Ces thérapies peuvent être accompagnées de la dexaméthasone et de 1 agent alkylant (cyclophosphamide). Le choix des thérapies subséquentes repose notamment sur les traitements reçus antérieurement et l'état général du patient. L'efficacité attendue est réduite à chaque intention de traitement subséquente. Dans les dernières années, le schéma thérapeutique du MM R/R a évolué rapidement, en raison des nouvelles associations de médicaments utilisées. De ce fait, en 4<sup>e</sup> intention, les options thérapeutiques sont limitées; il n'y a plus de standard de soins. Lorsque la maladie devient pentaréfractaire, c'est-à-dire réfractaire au bortézomib, au carfilzomib, au daratumumab, à la lénalidomide et à la pomalidomide, une chimiothérapie de secours, par exemple à base d'agents alkylants avec ou sans dexaméthasone, peut être administrée. Le caractère prometteur de l'idécabtagène vicleucel (ide-cel; Abecma<sup>MC</sup>) et du ciltacabtagène autoleucel (cilta-cel; Carvykti<sup>MC</sup>) ([INESSS 2021](#), [INESSS 2023](#)), thérapies basées sur l'expression d'un récepteur antigénique chimérique à la surface des cellules T (CAR-T), a été reconnu par l'INESSS en 4<sup>e</sup> intention ou plus après l'usage de 1 IMiD, de 1 IP et de 1 AcM anti-CD38, mais ils ne sont pas inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements*; le ministre ayant sursis à sa décision. Il est à noter que la commercialisation de l'ide-cel au Canada a été interrompue au mois de mars 2024. Le téclistamab, autre anticorps bispécifique, a récemment été évalué par l'INESSS pour le traitement de 4<sup>e</sup> intention du MM ([INESSS 2024](#)). Les patients ne pouvant recevoir aucun de ces traitements se voient offrir les meilleurs soins de soutien ou de participer à des protocoles de recherche.

### **Besoin de santé**

Le MM nouvellement diagnostiqué est généralement sensible à une variété de médicaments. Cependant, bien que la réponse obtenue initialement soit habituellement durable, aucun des traitements offerts n'est

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

curatif et une rechute à plus ou moins long terme est inévitable. Les patients atteints de MM reçoivent donc au cours de l'évolution de leur maladie plusieurs intentions de traitement. À chaque rechute, la maladie devient de plus en plus réfractaire et difficile à traiter par les options thérapeutiques existantes et l'espérance de vie des patients diminue. Au Québec, en 4<sup>e</sup> intention de traitement ou plus, les principales options pouvant être offertes aux patients qui ont déjà reçu des traitements comprenant 1 IMiD, 1 IP et 1 AcM anti-CD38 sont les protocoles de recherche ou les meilleurs soins de soutien et leur efficacité attendue est respectivement incertaine ou très modeste. Par conséquent, il est souhaitable d'avoir des options de traitements supplémentaires pouvant prolonger la vie des patients, au profil de toxicité acceptable et au mode d'administration favorable. Puisque le MM touche particulièrement des personnes âgées pouvant présenter de nombreuses comorbidités, les nouveaux traitements doivent pouvoir être utilisés chez cette population. Il existe donc un besoin de thérapies efficaces, sécuritaires et maintenant la qualité de vie.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude MagnetisMM-3 (Lesokhin 2023, Tomasson 2023, EMA 2023, données non publiées), complétée par des données de qualité de vie (Mohty 2024, données non publiées), est retenue pour l'évaluation. De plus, l'INESSS a évalué plusieurs comparaisons indirectes soumises par le fabricant (Mol 2023, Mol 2024a, Mol 2024b, Costa 2024, données non publiées).

### Étude MagnetisMM-3

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, sans groupe comparateur et sans insu, qui a pour but d'évaluer l'activité antitumorale et l'innocuité de l'elranatamab. Il a été réalisé sur 187 adultes atteints d'un MM. Pour être inclus, les patients devaient présenter un statut de performance sur l'ECOG de 0 à 2 et une maladie mesurable selon les critères d'évaluation de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) (Kumar 2016). Celle-ci devait être réfractaire à 1 IP, 1 IMiD et 1 AcM anti-CD38, et récidivante ou réfractaire au dernier régime administré. Les patients étaient exclus en présence d'une maladie aigüe du greffon contre l'hôte, d'une greffe de cellules souches dans les 12 dernières semaines, d'une infection active non contrôlée, d'une fonction cardiaque altérée ou d'une neuropathie de grade 2 ou plus, notamment. Les patients ont été inclus dans 2 cohortes non comparatives selon leur exposition antérieure à un traitement ciblant le BCMA (thérapie par cellules CAR-T ou conjugué anticorps-médicament). La cohorte A regroupait les patients n'ayant jamais été exposés à un traitement ciblant le BCMA (n = 123) et la cohorte B, ceux y ayant été exposés (n = 64). L'utilisation antérieure d'un anticorps bispécifique dirigé contre le BCMA n'était pas permise.

L'elranatamab était administré par voie S.C., à raison de 1 dose de 12 mg au jour 1 et de 32 mg au jour 4, puis de 1 dose d'entretien de 76 mg 1 fois par semaine à partir du jour 8. Après 6 mois de traitement, en présence d'une réponse partielle ou mieux maintenue depuis au moins 2 mois, la fréquence d'administration passait à toutes les 2 semaines. Le traitement était cessé à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, l'administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse objective (TRO), évalué dans les 2 cohortes par un comité indépendant, selon les critères d'évaluation de l'IMWG. Selon le protocole de l'étude, l'hypothèse nulle est rejetée dans chacune des cohortes si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est supérieure à 30 % dans la cohorte A et à 15 % dans la cohorte B. Le paramètre

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

d'évaluation secondaire clé est le TRO selon la présence ou non de maladie extramédullaire à l'entrée dans l'étude, évalué dans la cohorte A. L'hypothèse nulle est rejetée si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à 38 % en l'absence de maladie extramédullaire, ou à 12 % en présence de maladie extramédullaire. Le protocole prévoit l'évaluation de ces paramètres selon la hiérarchie suivante : si l'hypothèse nulle est rejetée pour le coparamètre principal de TRO dans la cohorte A, l'hypothèse nulle est testée chez les patients de la cohorte A ne présentant pas de maladie extramédullaire. Si cette dernière est rejetée, l'hypothèse nulle est testée chez les patients de la cohorte A présentant une maladie extramédullaire. Les paramètres d'évaluation secondaires, exploratoires sur le plan statistique, sont notamment le taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (MRM), le délai de réponse, la durée de la réponse, la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG), l'innocuité et la qualité de vie. Les principaux résultats, obtenus sur la population ayant reçu au moins 1 dose d'elranatamab, sont présentés dans le tableau suivant.

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

**Principaux résultats d'efficacité de l'étude MagnetisMM-3 (Lesokhin 2023, Tomasson 2023, EMA 2023, données non publiées)**

Paramètre d'évaluation	Cohorte A <sup>a</sup> n = 123	Cohorte B <sup>b</sup> n = 64
<b>ANALYSE DE SUIVI ENVIRON 15 MOIS APRÈS LA FIN DU RECRUTEMENT<sup>c</sup></b>		
Taux de réponse objective <sup>d</sup>	61,0 % (IC95 % 51,8 à 69,6) <sup>e</sup>	34,4 % (IC95 % 22,9 à 47,3) <sup>f</sup>
Taux de réponse objective <sup>d</sup> en l'absence de maladie extramédullaire	n = 84 71,4 % (IC95 % 60,5 à 80,8) <sup>g</sup>	n = [redacted] [redacted] % (IC95 % [redacted] à [redacted])
Taux de réponse objective <sup>d</sup> en présence de maladie extramédullaire	n = 39 38,5 % (IC95 % 23,4 à 55,4) <sup>h</sup>	n = [redacted] [redacted] % (IC95 % [redacted] à [redacted])
Délai médian de la réponse	n = 75 1,2 mois (étendue 0,9 à 7,4)	n = 22 1,9 mois (étendue 0,9 à 6,7)
<b>ANALYSE DE SUIVI ENVIRON 18 MOIS APRÈS LA FIN DU RECRUTEMENT<sup>i</sup></b>		
Durée médiane de la réponse	n = 75 NA (IC95 % NE à NE)	n = [redacted] [redacted] (IC95 % [redacted] à [redacted])
Survie sans progression médiane	17,2 mois (IC95 % 9,8 à NE)	3,5 mois (IC95 % 1,9 à 6,6)
Survie globale médiane <sup>j</sup>	21,9 mois (IC95 % 13,4 à NE)	11,3 mois (IC95 % 6,5 à NE)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; NA : Non atteint; NE : Non estimable.

- a Cohorte composée des patients n'ayant pas reçu de traitement ciblant l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA) antérieurement.
- b Cohorte composée des patients ayant reçu un traitement par cellules CAR-T ou par un conjugué anticorps-médicament, ciblant le BCMA.
- c Analyse réalisée après un suivi médian de 14,7 mois dans la cohorte A et de [redacted] mois dans la cohorte B (date de clôture des données : 14 mars 2023).
- d Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle ou mieux selon les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG), évalué par un comité indépendant à l'aveugle.
- e Selon le protocole, l'hypothèse nulle est rejetée pour ce coparamètre principal si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure au seuil préétabli de 30 %.
- f Selon le protocole, l'hypothèse nulle est rejetée pour ce coparamètre principal si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure au seuil préétabli de 15 %.
- g Selon le protocole, l'hypothèse nulle est rejetée pour ce coparamètre secondaire clé si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure au seuil préétabli de 38 %.
- h Selon le protocole, l'hypothèse nulle est rejetée pour ce coparamètre secondaire clé si la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure au seuil préétabli de 12 %.
- i Analyse réalisée après un suivi médian de 17,6 mois dans la cohorte A et de [redacted] mois dans la cohorte B (date de clôture des données : 11 septembre 2023).
- j Résultat évalué avec l'estimateur de Kaplan-Meier.

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

- Cette étude est de faible niveau de preuve, mais de qualité méthodologique adéquate pour un essai de phase II non comparatif.
- L'absence de comparateur constitue une limite à l'appréciation des résultats, puisqu'il n'est pas possible d'apprécier l'ampleur de l'effet de l'elranatamab. Le devis non comparatif est toutefois jugé acceptable considérant qu'il n'y a pas de traitement standard à cette intention de traitement.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des participants ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les résultats des paramètres subjectifs tels que l'innocuité et la qualité de vie. Toutefois, l'évaluation du paramètre principal de TRO par un comité indépendant et selon les critères reconnus de l'IMWG limite le risque de biais de détection pour ce paramètre.
- L'étude comporte un nombre suffisant de participants, selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable. De plus, seul 1 participant a été perdu au suivi. Le plan statistique est adéquat

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

pour une étude de phase 2. Les seuils retenus pour les tests d'hypothèse concernant le paramètre principal et le paramètre secondaire clé sont jugés adéquats, compte tenu des résultats historiques chez les patients atteints de MM R/R. En l'absence de comparateur, les analyses statistiques sont peu informatives pour apprécier les bénéfices de l'elranatamab.

- Le paramètre d'évaluation principal de TRO selon le comité indépendant est jugé adéquat dans le contexte d'une étude de phase 2, dont l'objectif est de générer des hypothèses. Les paramètres de durée de la réponse et de négativité MRM permettent de caractériser la réponse. Les paramètres d'évaluation secondaires de SSP et de SG constituent des paramètres beaucoup plus informatifs, bien que le devis non comparatif limite l'appréciation de ces résultats.
- La durée du suivi est adéquate pour l'évaluation des différents paramètres. Le suivi à plus long terme permettra de connaître avec plus de précision la SG médiane dans la cohorte A, actuellement estimée, ainsi que la durée de la réponse dans les 2 cohortes.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. À l'entrée dans l'étude, dans la cohorte A, l'âge médian est de 68 ans (fourchette de 36 à 89 ans), 55,3 % sont des hommes et 58,5 % sont caucasiens. La majorité des patients ont un ECOG de 0 (36,6 %) ou 1 (57,7 %) et 7 patients présentent un ECOG de 2. Par ailleurs, 15,4 % ont un score R-ISS de III et 25,2 % des patients présentent une cytogénétique à haut risque (définie par : t[4;14], t[4;16] ou del[17p]). De plus, 31,7 % des patients présentent une maladie extramédullaire et 76,4 % présentent au moins un élément de mauvais pronostic. Le délai médian depuis le diagnostic est de ■ mois. Les caractéristiques des patients de la cohorte B sont similaires à celles des patients de la cohorte A, à l'exception de certains éléments, notamment le délai médian depuis le diagnostic, qui est plus long dans la cohorte B (■ mois). De plus, davantage de patients de la cohorte B présentent une maladie extramédullaire (57,8 %). Par ailleurs, le nombre médian d'intentions de traitement antérieures est de 5 et 7,5 dans les cohortes A et B, respectivement, avec 42,3 % et 51,6 % des patients qui présentent une maladie penta-réfractaire.
- De l'avis des cliniciens consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie, outre le fait que les patients sont plus jeunes dans l'étude qu'en pratique, et que les cliniciens s'attendent à voir davantage de patients avec une cytogénétique à haut risque à ce stade de la maladie. Ceci pourrait toutefois correspondre aux caractéristiques des patients qui seront dirigés vers un traitement par bispécifique au Québec.
- Faute de comparateur, il est difficile de déterminer l'efficacité relative de l'elranatamab par rapport aux autres traitements offerts au Québec.

### *Efficacité*

Après un suivi médian de 14,7 mois dans la cohorte A, les résultats montrent que l'elranatamab induit un TRO de 61,0 % chez des patients atteints d'un MM R/R aux 3 principales classes de médicaments offertes et n'ayant jamais été exposés à un traitement ciblant le BCMA. L'hypothèse nulle est rejetée pour ce coparamètre principal, étant donné que la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure au seuil préétabli de 30 %. Ce TRO inclut 21,1 % de très bonnes réponses partielles, 19,5 % de réponses complètes et 15,4 % de réponses complètes strictes. L'hypothèse nulle est également rejetée pour le TRO selon la présence ou non de maladie extramédullaire chez les patients de la cohorte A. Les autres sous-groupes évalués semblent obtenir un TRO relativement uniforme, à l'exception des patients présentant un score R-ISS

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

de 3, particulièrement en présence d'un facteur de mauvais pronostic additionnel. Ces analyses sont exploratoires et doivent être interprétées avec prudence. Par ailleurs, chez les patients ayant pu être évalués, le taux de négativité de la MRM est élevé, ce qui suggère l'obtention de réponses profondes. Lors de l'analyse réalisée après un suivi médian de 17,6 mois, la durée de la réponse n'est pas atteinte, suggérant que l'elranatamab induit des réponses prolongées. La SSP médiane est de 17,2 mois et la SG médiane est estimée à 21,9 mois.

Dans la cohorte B, l'elranatamab entraîne un TRO de 34,4 %. Puisque la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure au seuil préétabli de 15 %, l'hypothèse nulle est rejetée pour ce coparamètre principal. Lors de l'analyse réalisée après un suivi médian de ■ mois, la durée médiane de la réponse n'est pas atteinte. La SSP médiane est de 3,5 mois et la SG médiane, de 11,3 mois.

Globalement, en l'absence de comparateur, l'ampleur de l'effet de l'elranatamab ne peut être appréciée et l'efficacité différentielle par rapport aux traitements actuellement offerts à ce stade de la maladie demeure incertaine.

#### *Administration de l'elranatamab toutes les 2 semaines (Lesokhin 2023)*

Lors de l'analyse réalisée après un suivi médian de 14,7 mois, 50 patients de la cohorte A étaient passés à l'administration de l'elranatamab toutes les 2 semaines, au moins 6 mois avant la clôture des données. Pour pouvoir effectuer ce changement de posologie, les patients devaient être sous elranatamab depuis au moins 6 mois et présenter une réponse maintenue depuis au moins 2 mois. Parmi ces patients, dans les 6 mois suivant ce changement, 40 % ont maintenu leur réponse, 40 % ont approfondi leur réponse, et 20 % ont cessé l'elranatamab. Les résultats obtenus chez les patients ayant bénéficié d'un espacement des doses toutes les 2 semaines dans la cohorte B sont similaires.

#### *Innocuité*

En ce qui a trait à l'innocuité, celle-ci a été évaluée chez tous les patients ayant reçu au moins 1 dose d'elranatamab. Les effets de syndrome de relargage des cytokines (SRC) et du syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*, [ICANS]) ont toutefois été évalués chez les patients ayant reçu l'elranatamab selon le schéma posologique d'augmentation graduelle, comme décrit précédemment (cohorte A, n = 119; cohorte B, n = 64); 4 patients ont été exclus de ces analyses étant donné qu'ils ont reçu l'elranatamab selon un schéma différent de celui qui est recommandé. Les résultats présentés sont ceux obtenus lors de l'analyse réalisée après un suivi médian de 14,7 mois dans la cohorte A et de ■ mois dans la cohorte B.

Tous les patients ont présenté au moins 1 effet indésirable. Les effets les plus communs dans la cohorte A, toutes causes et tous grades confondus, étaient les infections (69,9 %), le SRC (57,7 %), l'anémie (48,8 %), la neutropénie (48,8 %), la diarrhée (42,3 %), la fatigue (36,6 %) et la perte d'appétit (33,3 %). Ces toxicités sont similaires à celles observées dans la cohorte B. En ce qui a trait aux effets de grades 3 ou 4, ils ont affecté environ les 2/3 des patients et les plus fréquents ( $\geq 35$  % des patients) étaient la neutropénie, l'anémie et les infections. Dans la cohorte A, une diminution de la dose d'elranatamab ou une interruption temporaire du traitement se sont produites chez 28,5 et 77,2 % des patients, respectivement. Des effets indésirables ont mené à l'arrêt définitif du traitement chez ■ % des patients.

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

Certains effets indésirables d'intérêt particulier ont été surveillés dans l'étude. Un SRC est survenu chez ■ % des patients. Tous étaient de grade 1 ou 2, à l'exception de ■ SRC de grade 3 survenu dans la cohorte B. Par ailleurs, 3,3 % des patients ont présenté un ICANS, dont ■ de grade 3, les autres événements étant de grade 1 ou 2. Le tocilizumab a été utilisé chez environ 1/3 des patients ayant subi un SRC ou un ICANS. La grande majorité des SRC et ICANS se sont produits à la suite des 3 premières doses d'elranatamab. De plus, des neuropathies périphériques impliquant une dysfonction motrice ou une atteinte sensorielle se sont produites chez 17,1 et 13,8 % des patients de la cohorte A, respectivement, et étaient principalement des événements de grades 1 ou 2. Des résultats semblables sont observés dans la cohorte B. Finalement, 6 décès ont été attribués à l'elranatamab dans l'étude, dont ■ de causes infectieuses, ■ de cause cardiaque et ■ de cause métabolique.

#### *Qualité de vie*

Une analyse de la qualité de vie publiée a été effectuée dans le cadre de l'étude MagnetisMM-3 (Mohty 2024). Celle-ci est complétée par des données non publiées. Les questionnaires utilisés, soit le *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires – Core 30* (EORTC QLQ-C30), l'*EuroQol Five-Dimensional Five-Level Questionnaire* (EQ-5D-5L) et le *Multiple Myeloma Module Quality of Life Questionnaire* de l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (QLQ-MY20), sont reconnus et validés. L'échelle *Patient Global Impression of Change* (PGIC) est également utilisée. Les taux de remplissage des questionnaires par les patients évaluables étaient supérieurs à 70 % aux cycles 1 à 12 dans la cohorte A, et plus variables dans la cohorte B. Globalement, la qualité de vie semble maintenue durant le traitement par l'elranatamab. Dans le contexte de cette étude non comparative et du devis ouvert, les résultats de qualité de vie sont empreints d'incertitude et l'ampleur de l'effet ne peut être appréciée.

#### Comparaisons indirectes

Les comparateurs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'elranatamab pour le traitement du MM R/R sont les meilleurs soins de soutien. Toutefois, aucune donnée les comparant directement ou indirectement à l'elranatamab n'est disponible. Le cilta-cel constitue également un comparateur, bien qu'il ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le moment. Le fabricant a fourni une comparaison indirecte ajustée par appariement non publiée pour tenter d'évaluer l'efficacité comparative de l'elranatamab et du cilta-cel.

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

- Les données cliniques concernant l'elranatamab ont été obtenues chez les patients de la cohorte A de l'étude MagnetisMM-3. L'extraction des données de cet essai provient de l'analyse réalisée après un suivi médian de 14,7 mois dans cette cohorte.
- Quant aux données cliniques sur le comparateur, elles sont issues de l'étude CARTITUDE-1. Il s'agit d'une étude de phase Ib/II non comparative, multicentrique et ouverte évaluant l'activité antitumorale et l'innocuité du cilta-cel administré en 1 dose chez des patients atteints d'un MM et exposés antérieurement à minimalement 1 IP, 1 IMiD et 1 AcM anti-CD38. Les données sont issues de l'analyse réalisée après un suivi médian de 27,7 mois (Martin 2023).
- Ces 2 études sont considérées comme étant de faible niveau de preuve.
- Les 123 patients de la cohorte A de l'étude MagnetisMM-3 et les 97 patients de l'étude CARTITUDE-1 ont été appariés en tenant compte de variables pronostiques et de modificateurs d'effet. Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les

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

caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients étaient le statut penta-exposé, le statut penta-réfractaire, le stade de la maladie selon les critères ISS, le haut risque cytogénétique, la maladie extramédullaire, le nombre d'intentions de traitement antérieures, le temps écoulé depuis le diagnostic initial, l'âge, la clairance de la créatinine, l'ECOG, le sexe et le type de MM. Elles ont été jugées pertinentes par les cliniciens consultés, car elles pourraient constituer des modificateurs d'effet ou des facteurs confondants. Toutefois, d'autres variables pertinentes n'ont pas été prises en compte, notamment le délai avant la progression lors du traitement antérieur.

- Après l'appariement, la taille de l'échantillon s'est considérablement réduite, soit d'au moins 70 %. Cette attrition importante découle de la grande hétérogénéité entre les cohortes des études évaluées et augmente le niveau d'incertitude des conclusions qui peuvent en être tirées.
- Cette comparaison indirecte est non ancrée, c'est-à-dire qu'il y a absence de comparateur commun. Ce devis engendre de nombreux biais. En effet, une comparaison non ancrée repose sur l'hypothèse selon laquelle tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet sont pris en compte, ce qui n'est pas le cas de celle-ci. L'échec d'une telle supposition introduit des biais dans les estimations.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont la SSP et la SG. Ces paramètres sont considérés comme pertinents dans le contexte du MM R/R en 4<sup>e</sup> intention de traitement ou plus. Les définitions de la SSP et de la SG sont similaires dans les 2 études.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de l'innocuité ni de la qualité de vie.

Les résultats de la comparaison indirecte suggèrent que le cilta-cel est plus efficace que l'elranatamab dans cette population. En termes de SSP, l'estimation ponctuelle est en faveur du cilta-cel, mais l'intervalle de confiance recoupe la valeur 1. Par rapport à la SG, l'estimation ponctuelle obtenue est également en faveur du cilta-cel et l'intervalle de confiance exclut la valeur 1. Ces résultats sont empreints d'incertitude, notamment du fait qu'ils proviennent d'une comparaison indirecte non ancrée dans laquelle certains facteurs pronostiques n'ont pas été ajustés. Bien que les résultats soient plausibles, l'efficacité comparative de ces 2 traitements demeure incertaine. Par ailleurs, selon les cliniciens consultés, certaines caractéristiques distinguent les patients qui seraient dirigés vers le cilta-cel et l'elranatamab, comme le statut fonctionnel, les comorbidités et la rapidité d'évolution du MM.

Le fabricant a également soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement (Mol 2024b) ayant pour but de comparer l'efficacité de l'elranatamab à celle du téclistamab, autre anticorps bispécifique ciblant le BCMA, bien que celui-ci ne soit pas inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le moment.

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

- Comme dans la comparaison précédemment décrite, les données cliniques concernant l'elranatamab proviennent des patients de la cohorte A de l'étude MagnetisMM-3, après un suivi médian de 14,7 mois.
- Les données cliniques concernant le téclistamab sont quant à elles issues de l'essai MajesTEC-1. Il s'agit d'une étude de phase I/II non comparative, multicentrique et ouverte. Elle évalue l'activité antitumorale et l'innocuité du téclistamab chez des patients atteints d'un MM et exposés antérieurement à minimalement 1 IP, 1 IMiD et 1 AcM anti-CD38. Les données proviennent de l'analyse réalisée après un suivi médian de 14,1 mois chez les patients jamais exposés à un traitement ciblant le BCMA (Moreau 2022), ainsi que d'une mise à jour après un suivi médian d'environ 23 mois (Sidana 2023).

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

- Ces 2 études sont considérées comme étant de faible niveau de preuve.
- Étant donné que les patients inclus dans MajesTEC-1 devaient présenter un ECOG de 0 ou 1, les 7 patients présentant un ECOG de 2 à l'entrée dans l'étude MagnetisMM-3 ont été exclus de la comparaison. Ainsi, 116 patients de la cohorte A de l'étude MagnetisMM-3 et les 165 patients de l'étude MajesTEC-1 ont été appariés en tenant compte des variables pronostiques et des modificateurs d'effets. Les covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients étaient le statut penta-exposé, le statut penta-réfractaire, le stade de la maladie selon les critères ISS, le haut risque cytogénétique, la maladie extramédullaire, le nombre d'intentions de traitement antérieures, le temps écoulé depuis le diagnostic initial, l'âge, l'ECOG et le sexe. Certaines variables pertinentes n'ont pas été appariées, comme le délai avant la progression lors du traitement antérieur, le type de MM et la clairance de la créatinine.
- Après appariement, la taille de l'échantillon est réduite d'au moins ■ %. Cette attrition est jugée raisonnable; toutefois, dans le contexte où certaines covariables n'ont pu être appariées, cela indique qu'il y a un risque d'hétérogénéité entre les cohortes des études évaluées et augmente le niveau d'incertitude des conclusions qui peuvent en être tirées.
- À l'instar de la comparaison précédente, celle-ci est non ancrée et sujette aux mêmes biais.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont notamment le TRO, la durée de la réponse, la SSP et la SG. Ces paramètres sont considérés comme pertinents et les définitions utilisées dans les 2 études sont comparables.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de l'innocuité ni de la qualité de vie.

En termes de SSP, l'estimation ponctuelle est en faveur de l'elranatamab et l'intervalle de confiance exclut la valeur 1. Par rapport à la SG, l'estimation ponctuelle obtenue est également en faveur de l'elranatamab, mais l'intervalle de confiance recoupe la valeur 1. Dans le contexte où cette comparaison indirecte n'est pas ancrée et où l'appariement ne tient pas compte de certaines variables pertinentes identifiées par les cliniciens, les conclusions sont empreintes d'une grande incertitude. En conséquence, l'INESSS considère que l'elranatamab est aussi efficace que le téclistamab.

Finalement, le fabricant a également soumis plusieurs comparaisons indirectes, ajustées par appariement, publiées (Mol 2024a, Costa 2024, Mol 2023) et non publiées ayant pour but de comparer l'efficacité de l'elranatamab à celle d'un panier d'associations de médicaments qui étaient antérieurement administrées à ce stade de la maladie. Étant donné que ces associations ne sont plus couramment utilisées comme traitement de 4<sup>e</sup> intention ou plus du MM R/R, selon les cliniciens consultés, elles n'ont pas été jugées pertinentes dans l'évaluation. Par conséquent, elles n'ont pas été retenues dans les présents travaux.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation de l'elranatamab, l'INESSS a reçu une communication de Myélome Canada, rapportant les résultats d'un sondage réalisé en ligne auprès de patients atteints d'un MM R/R et de proches aidants concernant l'utilisation de l'elranatamab. Les réponses de 38 patients et de 11 proches aidants ont été soumises. Sur ces patients, 9 provenaient du Québec.

Les répondants ont qualifié de nuisibles à leur qualité de vie les éléments liés à la maladie, les principaux étant l'interruption des objectifs et réalisations de la vie (carrière, retraite, etc.), la perte du désir sexuel, ainsi que l'anxiété et l'inquiétude. Par ailleurs, certains objectifs de traitement importants rapportés sont

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

la qualité de vie, une meilleure gestion des effets indésirables ainsi que l'efficacité, l'accessibilité et la commodité du traitement.

Chez les patients ayant reçu l'elranatamab (n = 14), ou selon leurs proches aidants (n = 3), au moins 14 recevaient toujours le traitement lors du sondage. Environ la moitié des répondants recevait des doses hebdomadaires d'elranatamab et les autres, des doses plus espacées. Tous les patients ont été hospitalisés pour l'amorce du traitement. Par ailleurs, la toux, le SRC, la neutropénie et les infections des voies respiratoires supérieures sont les effets indésirables considérés comme les moins tolérables. Globalement, la majorité des patients ont rapporté que les effets indésirables pouvaient être pris en charge.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 3 communications provenant du Groupe des maladies plasmocytaires du Québec (GMPQ), du Comité de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques (CEPSP) et de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

### Perspective du GMPQ

La lettre du GMPQ fait état du grand besoin de santé des patients atteints d'un MM R/R. En effet, le MM est un cancer morbide et incurable. La majorité des patients présentant une rechute après la 3<sup>e</sup> intention de traitement sont réfractaires aux 3 classes de médicaments efficaces, soit les IMiD, les IP et les AcM anti-CD38. Pour ceux n'étant pas réfractaires à la pomalidomide ou au carfilzomib à ce stade de la maladie et pouvant y être exposés, les bénéfices potentiels sont très modestes. Ainsi, les soins palliatifs, les meilleurs soins de soutien et la radiothérapie locale sont souvent les seules options possibles. De l'avis du GMPQ, l'elranatamab comblerait un besoin de santé en 4<sup>e</sup> intention ou plus chez les patients ayant été exposés aux 3 familles de traitement efficaces. D'ailleurs, ce besoin de santé pourrait aussi être partiellement comblé par les thérapies CAR-T et les conjugués anticorps-médicament; toutefois, aucune de ces options n'est actuellement remboursée au Québec.

Le GMPQ souligne qu'en raison de son profil d'effets indésirables incluant notamment les SRC, la neurotoxicité et les infections « parfois » opportunistes, l'elranatamab serait réservé à des patients dans un bon état général. Cependant, compte tenu de son efficacité impressionnante en termes de réponse et de durabilité de la réponse, son remboursement serait justifié. De plus, le GMPQ estime que le remboursement de l'elranatamab pourrait induire un changement majeur du paradigme de traitement actuel pour les personnes atteintes d'une maladie avancée. En effet, l'elranatamab permet de traiter le MM R/R par un nouveau mécanisme d'action, en dirigeant les lymphocytes T vers les cellules myélomateuses par l'intermédiaire de l'expression du BCMA, ce qui surmonte les mécanismes de résistance aux approches plus traditionnelles. Cette approche permettrait d'offrir une 4<sup>e</sup> intention de traitement à ces patients.

Finalement, le groupe appuie le remboursement de l'elranatamab chez les patients réfractaires à un IMiD, un IP et un AcM anti-CD38, et à la fois chez ceux jamais exposés à un traitement ciblant le BCMA et chez les patients y ayant été exposés, en excluant ceux réfractaires à un bispécifique ciblant le BCMA.

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

### Perspective du CEPSP et l'AQPP

Le CEPSP mentionne que la formulation par voie sous-cutanée simplifie l'administration de l'elranatamab. Toutefois, les centres souhaitant offrir ce traitement doivent être bien outillés concernant la gestion des SRC. De surcroît, dans l'éventualité d'effets indésirables graves, une coordination avec des unités de soins intensifs doit être établie. Il existe aussi le besoin d'un guide d'utilisation pour la prise en charge des toxicités majeures liées à l'utilisation des thérapies telles que les CAR-T et les anticorps bispécifiques. Un guide d'utilisation, spécifiquement pour la gestion des anticorps bispécifiques, est en cours de conception dans une sous équipe du Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ). Le CEPSP rappelle aussi l'importance de l'utilisation du tocilizumab pour la gestion des SRC liés à l'administration de l'elranatamab. L'AQPP est d'avis qu'une étroite collaboration entre les pharmaciens communautaires et les intervenants du milieu hospitalier ou les centres d'expertise doit être établie afin d'assurer une prise en charge optimale des patients et des effets indésirables qu'ils pourraient développer.

### Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens consultés par l'INESSS sont les suivants :

Les cliniciens soulignent qu'en 4<sup>e</sup> intention de traitement du MM, dans le contexte où les trithérapies, voire éventuellement les quadrithérapies, sont préconisées dans les intentions de traitement antérieures, il y a peu à offrir aux patients. En effet, ceux-ci auront déjà été exposés aux principaux agents offerts avant d'atteindre la 4<sup>e</sup> intention de traitement. À ce stade, il n'y a pas de standard de traitement établi. Il est parfois possible d'offrir un protocole de recherche, bien qu'il y en ait peu à cette intention de traitement. Les meilleurs soins de soutien peuvent également être offerts. Avec ceux-ci, les cliniciens estiment la SG à environ 3 à 6 mois. L'un des cliniciens précise également que ce ne sont pas tous les patients qui se rendront à cette intention de traitement. En ce qui a trait au besoin de santé, les cliniciens soulignent le vide à combler en 4<sup>e</sup> intention de traitement, puisqu'il y a très peu à offrir aux patients. Il existe également un besoin en termes de traitements qui améliorent la qualité de vie, particulièrement importante à ce stade de la maladie.

Les cliniciens jugent les résultats obtenus dans MagnetisMM-3 impressionnants, malgré les limites inhérentes à la méthodologie de l'étude. Ils soulignent toutefois qu'il n'aurait pas été possible, selon eux, sur le plan éthique, de réaliser une étude comparative à ce stade avancé de la maladie, vu l'absence de comparateur standard efficace. Selon les cliniciens, les résultats montrent une efficacité largement supérieure à ce qui est attendu des soins de soutien pouvant être offerts. Le TRO est qualifié de très impressionnant. Les réponses observées sont rapides et semblent se maintenir dans le temps. Le TRO élevé se traduit également par une SSP et une SG longues et très importantes. De plus, l'efficacité dans les sous-groupes à mauvais pronostic, comme en présence de maladie extramédullaire, est jugée intéressante. Les cliniciens soulignent toutefois que certains patients semblent ne pas bien répondre au traitement, comme les patients avec un MM de stade R-ISS 3, notamment en présence de certains autres facteurs de mauvais pronostic additionnels. Les cliniciens se questionnent sur les bénéfices dans ce sous-groupe, mais jugent que certains patients pourraient tout de même répondre au traitement. L'un des cliniciens précise que le score R-ISS de certains patients est parfois inconnu.

En ce qui a trait aux résultats obtenus dans la cohorte B plus spécifiquement, le TRO moins élevé par rapport à celui dans la cohorte A est attendu étant donné que les patients sont davantage prétraités. À la lumière des résultats obtenus dans cette cohorte, la majorité des cliniciens ne verraient pas d'objection à tenter l'elranatamab chez un patient ayant reçu antérieurement une thérapie par cellules CAR-T ciblant le BCMA.

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

Selon les cliniciens, l'enjeu principal en ce qui concerne l'innocuité est le risque infectieux. En pratique, ils utilisent davantage de prophylaxies anti-infectieuses par rapport à ce qui est observé dans l'étude pivot. Ils souhaitent prévenir ainsi certaines complications infectieuses, mais s'attendent tout de même à en observer étant donné que la patientèle est âgée et fortement immunosupprimée, à la fois par le traitement et par le MM. Par ailleurs, les cliniciens jugent le risque de SRC et d'ICANS gérable. Ils sont rassurés par l'incidence concentrée de ces effets aux 1<sup>res</sup> doses de traitement et considèrent que celles-ci devraient être administrées dans des centres ayant une expertise dans la gestion de ces effets. Les cliniciens utilisent actuellement le tocilizumab en prévention primaire du SRC et observent ainsi peu d'effets indésirables, et de grades légers. Les autres toxicités observées dans l'étude, comme les cytopénies et les neuropathies, sont des effets connus des autres traitements du MM et les cliniciens sont donc familiers avec la gestion de ceux-ci. Ils n'observent pas de signal d'alarme en lien avec la toxicité de l'elranatamab. Somme toute, ils jugent le profil de toxicité gérable et acceptable chez des patients bien sélectionnés.

En ce qui a trait au passage à une administration de l'elranatamab toutes les 2 semaines, les cliniciens jugent cette option intéressante, mais appuyée par peu de données pour le moment. Ils prévoient bien sélectionner les patients qui pourront bénéficier de ce changement de posologie, comme les patients présentant une bonne réponse soutenue, avec le désir de diminuer la fréquence des visites, par exemple.

Malgré l'absence de données comparatives fiables, les cliniciens jugent que l'elranatamab procure des bénéfices supérieurs à ceux des traitements utilisés antérieurement en 4<sup>e</sup> intention. Ils sont également d'avis qu'il est plausible que l'elranatamab soit moins efficace que le cilta-cel. Par ailleurs, ils considèrent que l'elranatamab et le téclistamab procurent des bénéfices similaires aux patients. Ils mentionnent ne pas avoir de préférence pour l'un de ces 2 bispécifiques à la lumière des données actuelles et de leur expérience de ces agents. Ils soulignent que les bispécifiques pourraient être offerts à plus grande échelle que le cilta-cel, en raison de critères d'admissibilité au traitement moins stricts et de contraintes organisationnelles moins importantes. En effet, certains patients ayant un statut fonctionnel plus limité ou présentant certaines comorbidités pourraient ne pas être admissibles au cilta-cel, mais l'être à un bispécifique. Certains patients présentant un MM rapidement évolutif pourraient ne pas être en mesure d'attendre les délais nécessaires pour recevoir le cilta-cel. En conséquence, selon les cliniciens, l'elranatamab pourrait combler une partie du besoin de santé en étant une thérapie efficace, au profil de toxicité gérable et d'accessibilité plus large que le cilta-cel.

### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

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

- Le MM R/R est une maladie incurable. Il n'y a pas de traitement standard offert en 4<sup>e</sup> intention ou plus, étant donné que les patients auront déjà été exposés aux médicaments efficaces offerts lors des intentions de traitement antérieures. Certains patients peuvent être dirigés vers un protocole de recherche. D'autres recevront les meilleurs soins de soutien, avec lesquels la survie attendue est de 3 à 6 mois.
- Il existe un besoin de santé concernant des traitements pouvant prolonger la vie et améliorer la qualité de vie, tout en présentant un profil d'innocuité tolérable.

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

- Les résultats d'efficacité et d'innocuité de l'elranatamab reposent sur l'étude MagnetisMM-3. Il s'agit d'un essai de phase II, sans comparateur et sans insu, procurant donc un faible niveau de preuve. L'elranatamab permet l'atteinte d'un TRO de 61,0 %. La durée médiane de la réponse n'est pas atteinte dans l'analyse réalisée après un suivi médian de 17,6 mois. Les médianes de la SSP et de la SG sont respectivement de 17,2 mois et 21,9 mois. Ces résultats sont cliniquement significatifs et qualifiés d'impressionnants par les cliniciens consultés. L'ampleur des bénéfices attribuables à l'elranatamab est incertaine étant donné le devis non comparatif de l'étude.
- Les comparaisons indirectes suggèrent que l'elranatamab est plus efficace que les traitements qui étaient utilisés auparavant en 4<sup>e</sup> intention du MM; toutefois, ces agents ne sont plus utilisés à ce stade de la maladie et la comparaison n'est donc pas jugée pertinente. Des comparaisons indirectes suggèrent que l'elranatamab serait moins efficace que le cilta-cel, thérapie par cellules CAR-T, et au moins aussi efficace que le téclistamab, autre anticorps bispécifique, de potentiels comparateurs dans le futur. Les cliniciens consultés considèrent que l'elranatamab et le téclistamab pourraient procurer des bénéfices similaires. L'ampleur de l'effet par rapport aux meilleurs soins de soutien, qui constituent le comparateur le plus adéquat, demeure inconnue.
- L'elranatamab entraîne des effets indésirables fréquents et parfois graves. Le SRC et les ICANS sont des toxicités possibles, qui se produisent généralement en début de traitement et requièrent l'utilisation du tocilizumab. Selon les cliniciens consultés, le risque infectieux est significatif et constitue le principal enjeu en termes d'innocuité.
- Les résultats des analyses de qualité de vie suggèrent que l'elranatamab permet de maintenir la qualité de vie de patients. Les cliniciens rapportent qu'ils observent une amélioration de la qualité de vie chez leurs patients recevant un bispécifique dans cette indication. Toutefois, aucune conclusion formelle sur ce paramètre ne peut être tirée, en raison des nombreuses limites associées à cette analyse.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'elranatamab est reconnue pour le traitement du myélome multiple (MM) récidivant ou réfractaire (R/R), chez les patients ayant déjà reçu 3 intentions de traitement, dont 1 agent immunomodulateur, 1 inhibiteur du protéasome et 1 anticorps monoclonal anti-CD38.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les membres sont sensibles au grand besoin de santé des patients atteints d'un MM R/R en 4<sup>e</sup> intention de traitement, dans le contexte où aucun traitement standard n'est actuellement offert, où le pronostic des patients est sombre et où la survie attendue est courte.
- Selon les membres, bien que les principales données examinées proviennent d'une étude de faible niveau de preuve (MagnetisMM-3), les résultats d'efficacité, notamment le taux de réponse objective, la survie sans progression, la survie globale et le délai de réponse rapide à ce stade de la maladie, sont suffisamment importants pour reconnaître les bénéfices cliniques de l'elranatamab. Certains membres rappellent qu'en l'absence de comparaison contre les meilleurs soins de soutien, l'ampleur de l'effet ne peut toutefois être quantifiée.
- Selon les membres, les résultats des comparaisons indirectes portent à croire que l'elranatamab aurait une efficacité inférieure à celle du cilta-cel. Toutefois, étant donné que

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

ces traitements ne s’adressent pas aux mêmes patients, ils considèrent que l’elranatamab demeure une option pertinente dans l’arsenal thérapeutique. La comparaison indirecte contre le téclistamab suggère que l’elranatamab est au moins aussi efficace que ce dernier. Les membres s’appuient également sur les propos des cliniciens et jugent que l’elranatamab procure des bénéfices similaires à ceux du téclistamab et constituerait une option intéressante de substitution à ce dernier, advenant son inscription.

- Les membres soulèvent des préoccupations quant aux toxicités possibles de l’elranatamab, qui sont importantes et peuvent être mortelles. Ils soulignent principalement l’augmentation du risque d’infections et les risques de syndrome de relâche des cytokines et de neurotoxicité associée aux cellules immunitaires effectrices, qui sont jugés importants. Toutefois, compte tenu du pronostic sombre de la maladie et de l’expérience acquise par les cliniciens dans la gestion de ces événements, ils considèrent que le profil d’innocuité de la thérapie est acceptable. Ils soulignent les propos des cliniciens qui jugent que les toxicités observées dans l’étude MagnetisMM-3 peuvent être prises en charge adéquatement.

## JUSTESSE DU PRIX

Le coût d’acquisition d’Elrexio<sup>MC</sup> se trouve dans le tableau suivant.

### Coût d’acquisition d’Elrexio<sup>MC</sup>

Médicament	Posologie considérée <sup>a</sup>	Prix unitaire <sup>b</sup>	Coût d’acquisition du traitement par période de 28 jours <sup>c</sup>
Elranatamab, Sol. Inj. S.C. Elrexio <sup>MC</sup>	12 mg au jour 1, puis 32 mg au jour 4, puis 76 mg au jour 8, puis 76 mg 1 fois par semaine. Ramenée à 76 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 25 selon la réponse au traitement <sup>d</sup>	4 053 \$/fiole de 44 mg/1,1 ml 7 000 \$/fiole de 76 mg/1,9 ml	Période 1 : 29 106 \$ Périodes 2 à 6 : 28 000 \$ Périodes 7 et suivantes : 14 000 ou 28 000 \$ <sup>d</sup>

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a La posologie considérée est celle recommandée dans la monographie de produit.

b Il s’agit du prix de vente soumis par le fabricant.

c Ce calcul tient compte d’une utilisation en continu et d’une adhésion parfaite au traitement et inclut les pertes de médicament, le cas échéant. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.

d La fréquence d’administration peut être ramenée à toutes les 2 semaines pour les patients qui ont obtenu une réponse partielle qui s’est maintenue pendant au moins 2 mois. Pour les patients qui n’ont pas obtenu une réponse partielle, l’administration 1 fois par semaine est poursuivie.

À titre informatif, l’INESSS a récemment évalué le téclistamab (Tecvayli<sup>MC</sup>) ([INESSS 2024](#)), autre anticorps bispécifique ciblant le BCMA, pour la même indication. Son coût d’acquisition est de 29 608 \$ pour la 1<sup>re</sup> période de 28 jours et de 26 964 \$ pour les périodes subséquentes. Pour les patients qui reçoivent une administration toutes les 2 semaines, le coût est réduit à 13 482 \$ par période.

De plus, le cilta-cel a aussi fait l’objet d’une recommandation d’inscription ([INESSS 2023](#)); le ministre a depuis sursis à sa décision. Son coût d’acquisition est de 632 455 \$ pour 1 dose unique par patient.

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

## RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'elranatamab comparativement à un panier de comparateurs comprenant notamment les associations carfilzomib/dexaméthasone (Kd), carfilzomib/cyclophosphamide/dexaméthasone (Kcd), pomalidomide/dexaméthasone (Pd) et pomalidomide/cyclophosphamide/dexaméthasone (PCd) ainsi qu'au cilta-cel pour le traitement de 4<sup>e</sup> intention ou plus du MM R/R. Ces analyses s'appuient notamment sur les données de l'étude MagnetisMM-3 et des comparaisons indirectes précitées. Selon le fabricant, le RCUI de l'elranatamab, selon une approche déterministe, est estimé à ■ \$/QALY gagné comparativement au panier de comparateurs. Comparativement au cilta-cel, l'elranatamab ■ (■ QALY; ■ \$). Le fabricant a également soumis une analyse en comparaison de l'ide-cel. Puisque la commercialisation de l'ide-cel au Canada a été interrompue au mois de mars 2024, l'INESSS juge que cette analyse n'est plus pertinente.

### Comparaison avec les meilleurs soins de soutien

Selon l'INESSS, étant donné que les associations à base de carfilzomib et de pomalidomide ne sont plus couramment utilisées comme traitement de 4<sup>e</sup> intention ou plus, il estime qu'une comparaison contre celles-ci est peu pertinente. Il privilégie plutôt une comparaison avec les meilleurs soins de soutien qui correspondent au comparateur jugé le plus approprié à cette intention de traitement au Québec. Puisqu'aucune donnée comparant l'elranatamab aux meilleurs soins de soutien n'est disponible, l'efficacité de l'elranatamab ne peut être adéquatement évaluée. Au regard des incertitudes importantes, principalement liées à la SG des patients recevant les meilleurs soins de soutien ainsi qu'à la survie après la progression (SPP) des patients recevant l'elranatamab, l'INESSS s'est servi du modèle pharmacoéconomique du fabricant afin de générer différents scénarios exploratoires, traduisant l'incertitude entourant ces paramètres.

### **Principales modifications effectuées par l'INESSS**

- SG et SSP des patients recevant les meilleurs soins de soutien : D'après l'avis des cliniciens consultés, la SG des patients recevant les meilleurs soins de soutien en 4<sup>e</sup> intention devrait être de même ordre de grandeur que la SPP des patients recevant l'elranatamab. L'INESSS retient donc une SG équivalente à la SPP générée par les distributions retenues par le fabricant pour l'elranatamab (1,7 mois). D'autres valeurs (3, 6 et 9 mois) ont également été explorées en analyse de sensibilité. Puisque ces patients ont épuisé toutes les options de traitement disponibles, une SSP nulle est supposée et leur qualité de vie est considérée comme équivalente à celle des patients dont la maladie a progressé après avoir reçu l'elranatamab.
- Coûts associés aux meilleurs soins de soutien : Seuls les coûts de suivi et de fin de vie ont été considérés.
- Posologie de l'elranatamab : Dans l'étude MagnetisMM-3, 50 patients sont passés d'une administration hebdomadaire à une administration toutes les 2 semaines lors de l'analyse réalisée après un suivi médian de 14,7 mois. Cela correspond à environ ■ % des patients toujours en traitement après 24 semaines. Ainsi, en accord avec les données de l'étude, l'INESSS a considéré cette proportion dans son analyse.
- Temps de traitement par l'elranatamab : L'INESSS note une différence importante entre le temps de traitement et la SSP de l'elranatamab dans l'analyse du fabricant. Cette différence sous-entend qu'une proportion des patients continuent de bénéficier du traitement après l'avoir cessé. En l'absence de données à long terme qui appuient cette hypothèse, l'INESSS estime que le temps de

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

traitement devrait plutôt suivre la SSP. Il retient donc les données de SSP issues de l'étude MagnetisMM-3 comme proxy du temps de traitement.

- SG des patients recevant l'elranatamab : Dans l'analyse du fabricant, une SPP d'environ 1,7 mois non actualisée est générée par la distribution retenue pour la SG. Cette SPP est jugée plausible par l'INESSS considérant que les patients ont épuisé toutes les options de traitement disponibles. Néanmoins, l'ampleur des résultats de la SG, et plus particulièrement de la SPP, provenant de l'étude MagnetisMM-3 demeure incertaine. En conséquence, afin de traduire l'incertitude sur ce paramètre, 3 scénarios exploratoires ont été réalisés :
  - Scénario exploratoire A : Une SPP de 6 mois est considérée pour les patients recevant l'elranatamab, soit supérieure à la SG des patients recevant les meilleurs soins de soutien.
  - Scénario exploratoire B : Une SPP de 1,7 mois est considérée pour les patients recevant l'elranatamab, soit équivalente à la SG des patients recevant les meilleurs soins de soutien.
  - Scénario exploratoire C : Une SPP de 0 mois est considérée pour les patients recevant l'elranatamab, soit inférieure à la SG des patients recevant les meilleurs soins de soutien.

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique exploratoire comparant Elrexfio<sup>MC</sup> aux meilleurs soins de soutien pour le traitement des adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, et ayant reçu au moins 3 intentions de traitement antérieures (INESSS)**

	$\Delta$ AVG	$\Delta$ QALY	$\Delta$ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
<b>INESSS (APPROCHE DÉTERMINISTE)</b>				
SCÉNARIO EXPLORATOIRE A <sup>a</sup>	2,34	1,75	416 394	238 496
SCÉNARIO EXPLORATOIRE B <sup>a</sup>	2,00	1,50	416 181	277 770
SCÉNARIO EXPLORATOIRE C <sup>a</sup>	1,86	1,40	416 096	296 996
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le coût d'acquisition d'Elrexfio <sup>MC</sup> dans le scénario A, B et C, respectivement, doit être réduit d'au moins :				
50 000 \$/QALY gagné				85, 88, 89 %
100 000 \$/QALY gagné				62, 69, 71 %

$\Delta$ AVG : Différence d'années de vie gagnées;  $\Delta$ Coût : Différence de coût;  $\Delta$ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence du fabricant, notamment quant à l'horizon temporel, au choix de la perspective et aux traitements subséquents.

Notons que ces ratios ne varient que marginalement en considérant les autres valeurs pour la SG des patients recevant les meilleurs soins de soutien. Advenant que les cliniciens préfèrent conserver l'administration hebdomadaire de l'elranatamab pour l'ensemble de leurs patients, notamment en raison de l'incertitude par rapport au risque de progression de la maladie, les RCUI estimés varieraient plutôt de 345 890 à 430 827 \$/QALY gagné, selon le scénario.

Rappelons que ces analyses sont exploratoires et que les résultats doivent être interprétés avec prudence. De plus, ceux-ci s'appliquent seulement à une population n'ayant pas été préalablement exposée à un autre médicament ciblant le BCMA. En l'absence de donnée comparative, l'efficacité de l'elranatamab dans la population ayant été préalablement exposée à un autre médicament ciblant le BCMA ne peut être mesurée.

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

### Comparaison avec le cilta-cel

Comparativement au cilta-cel, bien que l'elranatamab semble moins efficace, l'ampleur demeure incertaine en raison des limites de la comparaison indirecte. De plus, l'efficacité relative de l'elranatamab, par rapport au cilta-cel dans une population similaire à celle de l'étude MagnetisMM-3 ou à celle traitée au Québec, demeure inconnue. L'INESSS ne peut donc évaluer l'efficacité de l'elranatamab comparativement au cilta-cel dans ce contexte.

### Comparaison avec le téclistamab

L'INESSS juge qu'une comparaison avec le téclistamab est également pertinente. Comme aucune analyse n'a été fournie par le fabricant, l'évaluation de l'efficacité de l'elranatamab par rapport au téclistamab repose sur sa propre analyse.

La comparaison indirecte avec le téclistamab présente plusieurs limites et les résultats sont trop incertains pour conclure à une supériorité de l'elranatamab. Appuyé par l'avis des cliniciens consultés, l'INESSS retient l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires de l'elranatamab et du téclistamab et juge qu'un devis de minimisation des coûts est approprié. Il retient également une proportion similaire de patients recevant le traitement toutes les 2 semaines pour les 2 traitements. En utilisant le modèle pharmacoéconomique retenu pour la comparaison avec les meilleurs soins de soutien, le coût d'acquisition de l'elranatamab (387 494 \$) est plus élevé que celui du téclistamab (374 367 \$), selon un horizon temporel à vie. Pour atteindre le coût moyen de traitement par le téclistamab, le coût d'acquisition de l'elranatamab doit être réduit de 3 %.

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

Sur le plan de la capacité organisationnelle du système à administrer cette thérapie, plusieurs éléments sont à considérer.

- L'administration de l'elranatamab requiert une mobilisation importante des ressources du système de soins, particulièrement en début de traitement.
- Les anticorps bispécifiques présentent un risque de SRC, en particulier en début de traitement. Pour cette raison, l'administration du tocilizumab est essentielle. De plus, l'administration de cette thérapie s'effectuerait dans des centres au personnel formé à la prise en charge de cet effet indésirable. La monographie de l'elranatamab recommande aux patients de rester à proximité d'un établissement de soins de santé après l'administration de chaque dose du schéma posologique d'augmentation progressive de l'elranatamab et de surveiller chaque jour l'apparition de signes et symptômes de SRC pendant 48 heures, ou au personnel soignant d'envisager une hospitalisation. Les cliniciens estiment que les 2 premières doses d'elranatamab pourraient nécessiter l'hospitalisation des patients, de façon préventive ou en cas d'effets indésirables graves. Dans tous les cas, ils jugent que l'elranatamab devrait être administré dans des centres possédant une expertise en hématologie-oncologie et dans la gestion des SRC et ICANS. Les doses d'entretien pourront toutefois être administrées dans tous les centres.
- Les cliniciens consultés affirment qu'au fur et à mesure que des anticorps bispécifiques obtiendront de nouvelles indications pour divers cancers, les centres académiques spécialisés ne seront plus en mesure de répondre à la demande en raison de limites organisationnelles. Le développement d'une expertise dans les centres plus éloignés est de mise pour pallier cette demande et assurer un accès juste et équitable.

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

- De façon générale, il n'est pas attendu que des expertises autres que celles de l'équipe traitante soient requises pour la prise en charge des effets indésirables de tous grades. Toutefois, des SRC de haut grade nécessiteraient un séjour aux soins intensifs, les neurotoxicités peuvent requérir l'implication d'un neurologue et certaines infections pourraient nécessiter l'expertise d'infectiologues, de pneumologues et même des ophtalmologistes. De l'avis des cliniciens, l'elranatamab ne nécessite pas d'impliquer d'autres intervenants d'emblée lorsque le traitement débute, contrairement aux thérapies cellulaires CAR-T, mais plutôt au besoin.

### Analyse d'impact budgétaire

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS s'attend à ce que l'inscription de l'elranatamab ait sur 3 ans une incidence supérieure à 10 M\$ sur le budget des établissements de santé. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants 2023](#)), il a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire.

Les principales hypothèses de ces analyses ainsi que leurs résultats sont présentés ci-dessous.

### Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	s. o.	73, 74 et 74 (44, 45 et 45) (85, 87 et 89)
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché de l'elranatamab (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	30, 45 et 60 % (±10 %)
Principale provenance de ces parts de marché	Panier de comparateurs <sup>a</sup> et SVd	Meilleurs soins de soutien
<b>COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT</b>		
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans)		
Elranatamab	■ \$	386 550 \$
Panier de comparateurs	■ \$	s. o.
SVd	■ \$	s. o.
Cilta-cel	■ \$	s. o.
Idé-cel	■ \$	s. o.
Meilleurs soins de soutien	s. o.	0 \$

Cilta-cel : Ciltacabtagène autoleucel; Idé-cel : Idécabtagène vicleucel; KCd : Carfilzomib/cyclophosphamide/dexaméthasone; Kd : Carfilzomib/dexaméthasone; PCd : Pomalidomide/cyclophosphamide/dexaméthasone; Pd : Pomalidomide/dexaméthasone; SVd : Sélinexor/bortézomib/dexaméthasone; s. o. : Sans objet.

a Le panier de comparateurs est composé majoritairement des associations Kd, KCd, Pd et PCd.

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

L'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS comprend notamment ces différences :

- Population admissible au traitement : L'estimation de la population admissible au traitement a été faite en concordance avec les précédents travaux d'évaluation du cilta-cel pour cette indication ([INESSS 2023](#)) et s'appuie sur l'avis des cliniciens consultés. L'INESSS a également exploré en analyse de sensibilité supérieure les projections de nouveaux cas de MM réalisées par le Registre québécois du cancer.
- Traitements comparateurs : L'INESSS retient les meilleurs soins de soutien qui correspondent au comparateur jugé le plus approprié à cette intention de traitement au Québec.
- Parts de marché de l'elranatamab : Au regard des bienfaits cliniques observés et du besoin de santé à cette intention de traitement, des parts de marché plus élevées ont été retenues sur la base des estimations proposées par les cliniciens consultés.
- Coût des traitements et facteurs influençant ce coût : Le fabricant estime le coût moyen en considérant la durée médiane de traitement observée dans l'étude MagnetisMM-3. L'INESSS calcule plutôt ce coût à l'aide de la courbe de SSP de son modèle pharmacoéconomique sur 3 ans, basée sur les données de l'étude MagnetisMM-3. De plus, comme pour l'analyse pharmacoéconomique, il considère le passage d'une administration hebdomadaire de l'elranatamab à une administration toutes les 2 semaines pour ■ % des patients toujours sous traitement après 24 semaines.

**Impacts budgétaires de l'inscription d'Elrexfio<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement des adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, et ayant reçu au moins 3 intentions de traitement antérieures**

Perspective du budget des établissements de santé		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	■	■	■	■
	Impact brut <sup>a,b</sup>	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Impact net <sup>c</sup>	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS	Nombre de personnes	22	48	78	100 <sup>b</sup>
	Impact brut <sup>a,b</sup>	2 995 130 \$	7 481 741 \$	12 404 036 \$	22 880 906 \$
	Impact net <sup>c</sup>	2 995 130 \$	7 481 741 \$	12 404 036 \$	22 880 906 \$
	Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur <sup>c</sup>		10 472 044 \$
			Scénario supérieur <sup>d</sup>		33 575 095 \$

a Ces coûts sont présumés entièrement assumés par les établissements de santé.

b Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

c Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une diminution de la population admissible au traitement (44, 45 et 45 sur 3 ans) et des parts de marché (20, 35 et 50 % sur 3 ans).

d Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une augmentation de la population admissible au traitement (85, 87 et 89 sur 3 ans) et des parts de marché (40, 55 et 70 % sur 3 ans).

Notons que l'impact budgétaire net serait plutôt de 29 722 124 \$ dans l'éventualité où l'administration hebdomadaire de l'elranatamab serait privilégiée sur toute la durée de traitement, et ce, pour l'ensemble des patients.

À titre informatif, advenant l'inscription du cilta-cel pour le traitement de 4<sup>e</sup> intention ou plus du MM R/R, les parts de marché ainsi que l'impact budgétaire estimé de l'elranatamab seraient affectés à la baisse. Cette diminution serait probablement de faible ampleur, puisque les cliniciens consultés estiment que

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

l'elranatamab demeurerait le traitement le plus utilisé en 4<sup>e</sup> intention, notamment en raison de sa plus grande accessibilité et du plus grand nombre de patients admissibles comparativement aux CAR-T. Pour certains patients, l'utilisation de l'elranatamab pourrait également se déplacer en 5<sup>e</sup> intention à la suite de l'échec du cilta-cel, mais, dans ces cas, la durée de traitement et donc le coût d'acquisition du traitement pourraient être inférieurs par rapport à l'administration en 4<sup>e</sup> intention, puisque l'efficacité attendue est généralement réduite à chaque intention de traitement subséquente.

De plus, les cliniciens sont d'avis que l'elranatamab constitue une option de traitement équivalente au téclistamab. Advenant l'inscription de téclistamab pour la même indication, il est attendu que les parts de marché ainsi que l'impact budgétaire de l'elranatamab soient réduits environ de moitié.

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

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

##### **Valeur thérapeutique**

- Le MM R/R est une maladie incurable. En 4<sup>e</sup> intention de traitement ou plus, en l'absence de traitement standard efficace, la survie attendue est de 3 à 6 mois. Il existe donc un besoin de santé concernant des traitements pouvant prolonger la vie et améliorer la qualité de vie, tout en présentant un profil d'innocuité tolérable.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité de l'elranatamab reposent sur l'étude de faible niveau de preuve MagnetisMM-3, essai de phase II, sans comparateur et sans insu. L'elranatamab induit l'atteinte d'un TRO chez 61,0 % des patients. La SSP médiane et la SG médiane sont prolongées par rapport à ce qui est attendu à ce stade de la maladie, mais l'ampleur des bénéfices attribuables à l'elranatamab est incertaine étant donné le devis non comparatif de l'étude. Ces résultats sont cliniquement significatifs et qualifiés d'impressionnants par les cliniciens consultés.
- Les comparaisons indirectes suggèrent que le cilta-cel est supérieur à l'elranatamab. Les cliniciens consultés estiment que l'elranatamab et le téclistamab procurent des bénéfices similaires. L'ampleur de l'effet par rapport aux meilleurs soins de soutien, qui constituent le comparateur le plus adéquat, demeure inconnue.
- L'elranatamab entraîne des effets indésirables fréquents, parfois graves. Le SRC et les ICANS sont des toxicités possibles, qui se produisent généralement en début de traitement et requièrent l'utilisation du tocilizumab. Selon les cliniciens consultés, le risque infectieux est significatif. Par ailleurs, les cliniciens rapportent qu'ils observent une amélioration de la qualité de vie chez leurs patients traités par anticorps bispécifiques dans cette indication.

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

- Le coût d'acquisition de l'elranatamab est de 29 106 \$ pour la 1<sup>re</sup> période de 28 jours et de 28 000 \$ pour les périodes subséquentes. Advenant le passage à une administration toutes les 2 semaines, le coût d'acquisition par période subséquente est diminué de moitié (14 000 \$).
- L'INESSS n'a pu évaluer adéquatement l'efficacité de l'elranatamab comparativement aux meilleurs soins de soutien. En l'absence de données comparatives, des analyses exploratoires reposant principalement sur l'avis des cliniciens consultés ont été réalisées. Des RCUI d'environ

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

238 000 à 297 000 \$/QALY gagné sont obtenus selon les scénarios effectués. Ces résultats demeurent cependant empreints d'incertitude et doivent être interprétés avec prudence.

- En l'absence de donnée comparative, l'efficacité de l'elranatamab dans la population ayant été préalablement exposée à un autre médicament ciblant le BCMA ne peut être mesurée.
- L'efficacité de l'elranatamab comparativement au cilta-cel ne peut être évaluée. Toutefois, selon les hypothèses et intrants retenus par le fabricant, l'elranatamab [REDACTED].
- Le coût de traitement par l'elranatamab selon un horizon temporel à vie (387 494 \$) est supérieur à celui du téclistamab (374 367 \$). Cette différence de coût ne peut être justifiée par des bienfaits cliniques additionnels. Le coût d'acquisition de l'elranatamab doit être réduit de 3 % afin d'atteindre le coût moyen de traitement par le téclistamab.

### **Conséquences, sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux, de l'inscription du médicament**

- Lors de l'introduction dans le système de soins, l'administration des 1<sup>res</sup> doses d'elranatamab serait limitée à quelques centres du Québec en raison de l'expertise requise pour la prévention et la prise en charge du SRC qui peut en découler. Cela pourrait entraîner des inégalités d'accès régionales et des frais supplémentaires pour les patients et leurs proches aidants résidant loin du centre traitant.
- Advenant le nombre croissant d'indications de remboursement des anticorps bispécifiques dans divers cancers, cela pourrait conduire à l'augmentation de la pression exercée sur les ressources hospitalières pour la surveillance de l'apparition du SRC lors des 1<sup>res</sup> doses pour l'ensemble des patients traités et pour la prise en charge de cet effet indésirable, particulièrement chez ceux dont la présentation est sévère.
- Des coûts d'environ 22,9 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'elranatamab pour le traitement de 4<sup>e</sup> intention du MM R/R. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 100 patients seraient traités au cours de ces années.

#### **Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'inscrire Elrexio<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple (MM) récidivant ou réfractaire (R/R), chez les patients ayant déjà reçu 3 intentions de traitement précédentes, dont 1 agent immunomodulateur, 1 inhibiteur du protéasome et 1 anticorps monoclonal anti-CD38.

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

#### **Motifs de la position unanime**

- Les membres sont sensibles au grand besoin de santé des patients, dont le pronostic est sombre à ce stade de la maladie.
- Bien que l'étude MagnetisMM-3 présente plusieurs limites, les membres s'appuient sur les propos des cliniciens et jugent les résultats de taux de réponse objective, de survie sans progression et de survie globale cliniquement significatifs et importants.
- Bien que les résultats de la comparaison indirecte suggèrent que l'elranatamab est moins efficace que le cilta-cel, les membres considèrent qu'il constitue une option de traitement

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

pertinente étant donné que les 2 médicaments ciblent des populations différentes. La comparaison indirecte contre le téclistamab suggère que l'elranatamab est au moins aussi efficace que ce dernier. Les membres s'appuient sur les propos des cliniciens et jugent que l'elranatamab procure des bénéfices similaires à ceux du téclistamab et qu'il constituerait une option supplémentaire de traitement, advenant son inscription.

- Les membres jugent que la toxicité de l'elranatamab est importante, mais acceptable compte tenu du pronostic sombre à ce stade de la maladie, de l'absence de traitement efficace et des bénéfices potentiels attendus.
- À la lumière des analyses économiques effectuées, bien qu'elles soient exploratoires, les membres estiment que l'elranatamab ne constitue pas une option de traitement efficace à ce prix de vente soumis. Ce rapport défavorable entre le coût et l'efficacité, combiné à l'importante incidence budgétaire, justifie une atténuation du fardeau économique comme condition d'inscription.
- Appuyés par la comparaison indirecte et l'opinion des cliniciens, les membres estiment que l'elranatamab semble au moins aussi efficace que le téclistamab et que son coût de traitement ne devrait pas être plus élevé.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement d'Elrexio<sup>MC</sup> pour le traitement de 4<sup>e</sup> intention du MM R/R chez les patients ayant déjà reçu 1 agent immunomodulateur, 1 inhibiteur du protéasome et 1 anticorps monoclonal anti-CD38 constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique et consentait à une réévaluation en temps opportun.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'elranatamab présente une efficacité et une innocuité jugées non inférieures à celles du téclistamab. Toutefois, leurs évaluations ont été réalisées, à partir de leurs études pivots respectives (présentant des données de SSP, de SG et de durée de traitement différentes), sur des modèles pharmacoéconomiques et d'incidence budgétaire différents. Cela peut expliquer des écarts entre les résultats des analyses de l'INESSS. En contexte de vie réelle, en supposant un coût d'acquisition égal, l'efficacité et l'impact budgétaire liés à l'inscription de ces traitements devraient être similaires.
- À titre informatif, l'INESSS entreprendra prochainement des travaux pour évaluer le tocilizumab dans le traitement du SRC.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bobin A, Liuu E, Moya N, et coll.** Multiple myeloma: An overview of the current and novel therapeutic approaches in 2020. *Cancers (Basel)* 2020;12(10):2885.
- **Brenner DR, Poirier A, Woods RR, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2022. *CMAJ* 2022;194(17):E601-e7.
- **Costa LJ, LeBlanc TW, Tesch H, et coll.** Elranatamab efficacy in MagnetisMM-3 compared with real-world control arms in triple-class refractory multiple myeloma. *Future Oncol.* 2024 Feb 28. doi: 10.2217/fon-2023-0995.
- **Das S, Juliana N, Yazit NAA, et coll.** Multiple myeloma: challenges encountered and future options for better treatment. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1649.
- **Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos, E, et coll.** Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis- treatment and follow-up. *Hemasphere* 2021;5(2):e528.

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

- **European Medicines Agency (EMA)**. 12 octobre 2023. Assessment report, Elrexfio, International non-proprietary name: elranatamab. [En ligne. Page consultée le 17 mai 2024] Disponible à : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elrexfio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elrexfio-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- **Hemminki K, Försti A, Houlston R, et coll.** Epidemiology, genetics and treatment of multiple myeloma and precursor diseases. *Int J Cancer* 2021;149(12):1980-96.
- **Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et coll.** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018. National Cancer Institute 2021. Disponible à : [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2018/index.html](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2018/index.html)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Abecma<sup>MC</sup> – Myélome multiple. Québec. Qc :INESSS;2021. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Septembre\\_2021/Abecma\\_2021\\_08.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2021/Abecma_2021_08.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Carvykti<sup>MC</sup> – Myélome multiple. Québec. Qc :INESSS;2023. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Novembre\\_2023/Carvykti\\_2023\\_10.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2023/Carvykti_2023_10.pdf)
- **Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et coll.** International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17(8):e32846.
- **Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et coll.** Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023 Sep;29(9):2259-2267.
- **Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, et coll.** Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2023 Feb 20;41(6):1265-1274.
- **Mohty M, Bahlis NJ, Nooka AK, et coll.** Impact of elranatamab on quality of life: Patient-reported outcomes from MagnetisMM-3. *Br J Haematol.* 2024;00:1–10.
- **Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, et coll.** A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus physician's choice of treatment in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma. *Curr Med Res Opin.* 2024a Feb;40(2):199-207. doi: 10.1080/03007995.2023.2277850.
- **Mol I, Hu Y, Fanton-Aita F, et coll.** A Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Elranatamab Versus Physician's Choice of Treatment Among Patients with Triple-Class Exposed/Refractory Multiple Myeloma in Canada. *Blood.* 2023. 142 (Supplement 1):6738. DOI : <https://doi.org/10.1182/blood-2023-186559>.
- **Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, et coll.** A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus teclistamab in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2024b Feb 12:1-9. doi: 10.1080/10428194.2024.2313628.
- **Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, et coll.** Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(6):495–505.
- **Moreau P, Joshua D, Chang W. J, et coll.** Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 2017;31(1):115-22.
- **National Comprehensive Cancer Network**. NCCN clinical practice guidelines in oncology, Multiple Myeloma. Version 3.2024.
- **Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et coll.** Epidemiology, staging and management of multiple myeloma. *Med Sci (Basel)* 2021;9(1):3.
- **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et coll.** Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.* 2015 Sep 10;33(26):2863-9.
- **Pzifer Canada SRI**. Monographie de produit ELREXFIO<sup>MC</sup>. Kirkland (Québec); décembre 2023.
- **Sidana S, Moreau P, Garfall AL, et coll.** Long-term follow-up from MajesTEC-1 of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Hemasphere.* 2023;7(Suppl.):e62475d0.
- **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et coll.** Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33.

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

- **Statistiques du registre québécois du cancer (SRQC)**. Québec (Québec) : mis à jour le 15 novembre 2023. [En ligne. Page consultée le 2 avril 2024] Disponible à : <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojNjc2ZTAxNmMtMWFiMi00NDIwLTg0MzYtOTY2OTIzMDIiYjA2IiwidCI6IjA2ZTFmZTI4LTVmOGItNDA3NS1iZjZlLWFIMjRiZTFhNzk5MiJ9>
- **Tomasson MH, liad S, Nievvisky R, et coll.** Long-Term Efficacy and Safety of Elranatamab Monotherapy in the Phase 2 MagnetisMM-3 Trial in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Présentation orale au 65th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting , 9 au 12 décembre 2023; San Diego, États-Unis.
- **Van de Donk** NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. Lancet 2021;397(10272):410-27.

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

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

## HEMGENIX<sup>MC</sup>

### *Hémophilie B modérément sévère à sévère*

#### Avis transmis au ministre en juin 2024

**Marque de commerce :** Hemgenix

**Dénomination commune :** Étranacogène dézaparavec

**Fabricant :** CSL Behring

**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse

**Teneur :**  $1 \times 10^{13}$  vecteurs génomiques/ml

#### Refus d'inscription

---

##### RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Hemgenix<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de l'hémophilie B modérément sévère à sévère, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

### Évaluation

*L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'hématologues et d'héмато-oncologues, dont la pratique est axée notamment sur le traitement de l'hémophilie, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'équipe-projet et le CDP – Remboursement et accès.*

##### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'étranacogène dézaparavec est un vecteur de thérapie génique destiné à fournir une copie fonctionnelle du gène facteur 9 (F9) aux cellules efficacement transduites. Il est injecté par voie intraveineuse et délivré aux cellules par l'intermédiaire de la capsid du vecteur viral adénoassocié (AAV) de sérotype 5 (AAV5) pour fournir une copie fonctionnelle du gène du facteur 9 (F9) aux cellules

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

efficacement transduites. Le gène *F9* présent dans l'étranacogène dézaparavec ne s'intègre pas dans les chromosomes du patient. Il est plutôt conçu pour résider sous la forme d'un épisode d'ADN dans les cellules transduites, soit les hépatocytes, site de production naturel du facteur IX (FIX). L'expression du transgène est sous le contrôle d'un promoteur spécifique au foie, ce qui se traduit par une production spécifique et continue du FIX. La copie fonctionnelle introduite par l'étranacogène dézaparavec est un variant à haute activité du gène du *F9*, soit le FIX-R338L, aussi connu comme le variant Padua (Simioni 2009). L'étranacogène dézaparavec est indiqué « pour le traitement des adultes (âgés de 18 ans ou plus) atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) qui ont besoin d'une prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques », et 1 seule dose, calculée en fonction du poids corporel, est administrée par perfusion intraveineuse (I.V.).

## CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation d'Hemgenix<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication.

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

L'hémophilie de type B, aussi appelée maladie de Christmas, est une maladie génétique récessive liée au chromosome X, qui touche principalement les hommes et est caractérisée par un déficit congénital en facteur IX (FIX). Avec une prévalence canadienne estimée à 4,3 cas sur 100 000 naissances de sexe masculin, dont 1,3/100 000 sont des cas sévères (Iorio 2019), l'hémophilie de type B est considérée comme une maladie rare. Les cliniciens rencontrés estiment à 41 le nombre d'adultes atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère au Québec. La maladie se manifeste par un allongement du temps de coagulation provoquant des saignements excessifs à la suite de traumatismes mineurs. Dans les cas sévères, le déficit en FIX peut mener à des hémorragies spontanées qui peuvent mettre la vie des patients en danger. Les saignements le plus fréquemment observés se retrouvent au niveau des tissus mous et des articulations (hémarthroses). Les saignements répétés aux articulations peuvent entraîner une détérioration de celles-ci et conduire à long terme à des douleurs chroniques et à des handicaps. Les saignements intracrâniens, gastro-intestinaux, au cou ou à la gorge peuvent mettre la vie des individus en danger (Srivastava 2020). La sévérité des symptômes corrèle généralement avec l'activité plasmatique basale de FIX. Un phénotype sévère, modéré ou léger est généralement observé chez les patients présentant un taux basal de FIX < 1 %, entre 1 et 5 % ou > 5 %, respectivement (Srivastava 2020).

La sévérité de la maladie oriente la prise en charge des patients. Les patients présentant une forme légère ou modérée de la maladie reçoivent généralement des injections I.V. de FIX de remplacement sur demande, à la suite d'un saignement ou pour prévenir les saignements lors d'activités plus à risque. Pour les patients qui présentent un phénotype plus sévère, la prophylaxie à long terme par FIX de remplacement est préférée et instaurée dans la petite enfance. Chez les adultes, ce traitement prophylactique comprend des injections I.V. répétées de FIX 1 à 3 fois par semaine. Pour bénéficier des traitements par FIX de remplacement, les hémophiles doivent obligatoirement être inscrits dans 1 des 4 centres d'hémophilie du Québec. Présentement, seuls les FIX recombinants (FIXr) Rixubis<sup>MC</sup> (à demi-vie standard) et Alprolix<sup>MC</sup> (à demi-vie prolongée) sont distribués par Héma-Québec. En raison de son coût unitaire élevé, l'accès à Alprolix<sup>MC</sup> en prophylaxie à long terme est présentement réservé à une certaine clientèle, dont les enfants de 12 ans et moins (Héma-Québec). Le développement d'anticorps contre le FIX, appelés inhibiteurs, est une complication grave associée aux thérapies à base de FIX exogène. Cette complication est observée dès les 1<sup>res</sup> expositions au FIX de remplacement et se manifeste chez environ

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

5 % des patients (Srivastava 2020). L'utilisation d'agents de contournement comme le facteur VIII recombinant est privilégiée pour ces patients.

### **Besoin de santé**

Les FIXr sont efficaces pour prévenir la majorité des épisodes hémorragique et adéquatement traiter les saignements. Malgré une bonne prise en charge des patients atteints d'hémophilie B au Québec, certaines lacunes liées aux traitements actuels demeurent. Outre le souhait d'un traitement curatif permanent, le développement de traitements offrant une meilleure protection contre les arthropathies hémophiliques, les douleurs chroniques et le développement d'inhibiteurs représente un besoin non comblé. Malgré la disponibilité de FIX de remplacement à demi-vie prolongée, dont l'administration est moins fréquente, il existe toujours un besoin de traitements dont l'administration serait moins contraignante. L'atténuation des contraintes liées aux injections intraveineuses répétées et une meilleure protection hémostatique restent des besoins qui ne sont que partiellement comblés par les options actuelles.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude HOPE-B (Pipe 2023), complétée par une analyse de qualité de vie (Itzler 2024), est retenue pour l'évaluation. De plus, l'INESSS a évalué les données de suivi à 36 mois de l'étude HOPE-B (Pipe 2024) ainsi qu'une comparaison indirecte ajustée par appariement (Klamroth 2024).

### Étude HOPE-B

#### *Devis, but, population et traitement*

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, simple bras (comparaison intra-patient) et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'étranacogène dézaparavec à celles du FIX administré en prophylaxie. Il a été réalisé sur 54 patients ayant eu un diagnostic d'hémophilie B modérément sévère à sévère ( $\text{FIX} \leq 2\%$ ). Pour être admis, les patients devaient être des hommes âgés de 18 ans et plus, avoir eu au moins 150 jours d'exposition au FIX et n'avoir aucun historique d'inhibiteur. Les individus avec un historique d'infection à l'hépatite B ou C ainsi que ceux ayant une infection contrôlée au virus d'immunodéficience humaine étaient inclus. La comparaison intra-patient comprenait une période de suivi prospectif d'au moins 6 mois sous prophylaxie par FIX ainsi qu'un suivi de 18 mois postinfusion. Une dose unique d'étranacogène dézaparavec était administrée à raison de  $2 \times 10^{13}$  vecteurs génomiques par kilogramme. Notons que l'analyse finale sera réalisée après un suivi de 5 ans.

Les participants pouvaient poursuivre leur prophylaxie par FIX le jour de l'infusion de l'étranacogène dézaparavec et dans les semaines suivantes. La prophylaxie par FIX était arrêtée si l'activité du FIX  $\geq 5\%$ . La prophylaxie par FIX pouvait être continuée ou recommencée si l'activité du FIX était entre 2 et 5 %, selon le jugement de l'investigateur et la préférence du patient. La prophylaxie par FIX devait être continuée ou recommencée si l'activité du FIX était  $< 2\%$ . Des corticostéroïdes devaient être considérés si les niveaux d'alanine transaminase (ALT) étaient supérieurs à la limite normale ou 2 fois supérieurs au niveau de base dans les 3 mois postinfusion (clinicaltrials.gov).

#### *Paramètres d'évaluation et plan statistique*

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de saignements annualisé pour l'ensemble des épisodes hémorragiques ( $\text{TSA}_{\text{total}}$ ). Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), le  $\text{TSA}_{\text{total}}$  et les paramètres secondaires clés ont été testés dans l'ordre hiérarchique suivant :

- le  $\text{TSA}_{\text{total}}$ ,

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

- activité sérique du FIX (à 6, 12 et 18 mois postinfusion),
- la consommation annuelle de FIX,
- le taux d'infusion annuel (TIA) de FIX,
- le pourcentage de participants avec activité du FIX < 12 %,
- le TSA pour les saignements spontanés (TSA<sub>spontanés</sub>),
- le TSA pour les saignements articulaires (TSA<sub>articulaires</sub>),
- le score total au domaine activité physique du questionnaire International physical activity questionnaire (iPAQ),
- l'échelle visuelle analogique (VAS) du questionnaire EuroQoL group 5-dimension 5-levels (EQ-5D-5L).

Les principaux résultats, obtenus après un suivi de 18 mois dans la population ayant reçu 1 dose d'étranacogène dézaparavec et ayant rapporté au moins une donnée d'efficacité postinfusion, sont présentés dans le tableau suivant.

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

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude HOPE-B (clinicaltrials.gov, Pipe 2023, Itzler 2024)

Paramètre d'évaluation <sup>a,b</sup>	Prophylaxie par FIX <sup>c</sup> (n = 54)	Post infusion <sup>d</sup> (n = 54)	RRI (IC95 %); valeur p
TSA <sub>totaux</sub> <sup>e</sup> (IC 95 %)	4,19 (3,22 à 5,45)	1,51 (0,81 à 2,82)	0,36 (0,20 à 0,64) <sup>f</sup> ; p < 0,001 <sup>g</sup>
Activité du FIX <sup>h</sup> , % (ET)	1,19 (0,39)		
6 mois postinfusion (n = 51)		38,95 (18,72)	36,18 (31,41 à 40,95) <sup>i</sup> ; p < 0,001 <sup>g</sup>
12 mois postinfusion (n = 50)		41,48 (21,71)	38,81 (34,01 à 43,60) <sup>i</sup> ; p < 0,001 <sup>g</sup>
18 mois postinfusion (n = 50)		36,90 (21,40)	34,31 (29,52 à 39,11) <sup>i</sup> ; p < 0,001 <sup>g</sup>
Consommation annuelle de FIX <sup>j</sup> , UI/an (ET)	257 338,8 (149 013,1)	8 399,1 (29 720,9)	-248 825,0 (-291 149,9 à -206 500,1) <sup>k</sup> ; p < 0,001
TIA moyen de FIX <sup>j</sup> (IC95%)	72,49 (63,52 à 82,71)	2,53 (0,92 à 6,96)	0,03 (0,01 à 0,10); p < 0,001 <sup>g</sup>
Pourcentage de participants dont l'activité du FIX < 12 % <sup>h</sup>	(n = 54) 79,6 %	(n = 50) 6,0 %	0,036 (0,014 à 0,093); p < 0,001 <sup>g</sup>
TSA <sub>spontanés</sub> <sup>e</sup> (IC 95 %)	1,52 (1,01 à 2,30)	0,44 (0,17 à 1,12)	0,29 (0,12 à 0,71); p = 0,007 <sup>g</sup>
TSA <sub>articulations</sub> <sup>e</sup> (IC 95 %)	2,35 (1,74 à 3,16)	0,51 (0,23 à 1,12)	0,22 (0,10 à 0,46); p < 0,001 <sup>g</sup>
iPAQ – Domaine activité physique, score total <sup>l</sup> (ET)	4 548,1 (512,38)	3 826,9 (480,44) <sup>m</sup>	-721,2 (-1 770,6 à 328,3) p = 0,9121 <sup>n</sup>
ED-5D-5L – Score VAS <sup>o</sup> (ET)	80,9 (2,20)	81,0 (2,15) <sup>m</sup>	0,1 (-3,5 to 3,8); p = 0,4753 <sup>p</sup>

aPPT : Activated partial thromboplastin time; AS : Analyse de supériorité; ET : Écart-type; EQ-5D-5L : EuroQoL group 5-dimension 5-levels; FIX : Facteur IX; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; iPAQ : International physical activity questionnaire; NI : Analyse de non-infériorité; RRI : Rapport des risques instantanés; TIA : Taux d'infusion annuel; TSA : Taux de saignement annualisé; UI : Unité internationale; VAS : Visual analogue score.

- a Résultats obtenus à la date butoir de collecte de donnée pour l'analyse principale le 18 octobre 2021. L'analyse principale était prévue lorsque les participants avaient effectué 18 mois de suivi après l'infusion d'étranacogène dézaparavec. Les résultats rapportés concernent la population ayant reçu 1 dose d'étranacogène dézaparavec et ayant rapporté ≥ 1 donnée d'efficacité postinfusion.
- b Le paramètre principal et les paramètres secondaires ont été évalués dans l'ordre hiérarchique suivant : TSA<sub>totaux</sub> (NI), activité du FIX à 6 mois (AS), à 12 mois (AS) et à 18 mois (AS), consommation de FIX (AS), taux d'infusion annuel (AS), participants avec activité du FIX < 12 % (AS), TSA<sub>totaux</sub> (AS), TSA<sub>spontanés</sub> (AS), TSA<sub>articulaires</sub> (AS), iPAQ – score total au domaine activité physique (AS), ED-5Q-5L – score VAS (AS).
- c Période allant du recrutement jusqu'à l'infusion de l'étranacogène dézaparavec. La phase préinfusion est constituée d'un suivi prospectif d'au moins 6 mois sous prophylaxie par FIX et totalisait un suivi de 33,1 patients-années.
- d Évaluation entre les mois 7 et 18 postinfusion d'étranacogène dézaparavec.
- e Valeur moyenne du TSA, obtenue à partir d'un modèle linéaire généralisé à mesures répétées avec distribution binomiale négative tenant compte de l'appariement des données.
- f La non-infériorité de l'étranacogène dézaparavec est démontrée, car la borne supérieure de l'IC95 % est inférieure à 1,8.
- g La supériorité de l'étranacogène dézaparavec est démontrée (analyse bilatérale).
- h Moyenne des moindres carrés de l'activité du FIX évaluée par l'essai aPPT. Une activité de 1 % correspond à 0,01 UI/ml.
- i Différence par rapport à la période préinfusion sous prophylaxie par FIX.
- j La consommation annuelle de FIX et le taux d'infusion annuel de FIX excluaient l'utilisation de FIX pour des procédures invasives.
- k Différence moyenne entre la période postinfusion et la période préinfusion. La supériorité de l'étranacogène dézaparavec est démontrée (analyse bilatérale pairée).
- l Score moyen à l'iPAQ, questionnaire validé mondialement pour obtenir des données sur la qualité physique liée à la santé (Craig 2003).
- m Analyse à la semaine 52 postinfusion.
- n Le résultat obtenu est non statistiquement significatif, selon le seuil prédéfini de signification.
- o Score moyen à l'EQ-5D-5L, questionnaire à 5 dimensions utilisé comme mesure quantitative des résultats de santé qui reflète le propre jugement du patient ([EUROQOL](#)).
- p L'analyse statistique est exploratoire en raison de l'absence d'ajustement relatif à la multiplicité des analyses.

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

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable (phase III, comparaison intra-patient).
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des sujets ni des investigateurs et le recensement des saignements et des traitements était réalisé par les patients. Ces éléments représentent des biais importants et pourraient influencer les paramètres subjectifs tels que la décision de rapporter ou de traiter un saignement, l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. L'ampleur de ce biais est atténuée, puisque la méthode de collecte de donnée était la même pour les périodes préinfusion et postinfusion. D'un point de vue éthique, il serait difficile aux adultes atteints d'hémophilie B de consentir à la conduite d'une étude longitudinale comparative à l'aveugle contre la prophylaxie par FIX, qui évaluerait l'efficacité de l'étranacogène dézaparvovec pour prévenir les saignements, puisque des injections I.V. hebdomadaires de placebo seraient requises.
- La taille d'échantillon prévue était d'au moins 50 participants, ce qui est acceptable considérant la prévalence de la maladie.
- Le paramètre d'évaluation principal (TSA<sub>total</sub>) est jugé adéquat dans le contexte de prévention des saignements en hémophilie B. Le paramètre de consommation annuel de FIX prévu dans les analyses secondaires clés n'était pas ajusté au poids des patients.
- Les durées de suivi, d'au moins 6 mois pour la période sous prophylaxie par FIX et de 18 mois postinfusion, sont courtes considérant l'annualisation des fréquences de saignements et la durée prévue de l'efficacité de la thérapie génique.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient des hommes adultes âgés en moyenne de 41,5 ans, tous étaient préalablement traités par une prophylaxie par FIX, dont la majorité (57,4 %) par FIX à demi-vie prolongée, et 10 d'entre eux (18,5 %) avaient au moins 1 articulation cible à leur entrée dans l'étude.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats par les cliniciens consultés. Les patients ayant un titre d'anticorps neutralisants contre l'AAV5 détectable étaient inclus dans l'étude.
- Le choix du comparateur, la prophylaxie à long terme par FIXr, est jugé adéquat. La majorité des participants de l'étude pivot étaient traités par FIX à demi-vie prolongée, ce qui n'est pas le cas présentement au Québec. Toutefois, l'efficacité et l'innocuité des différentes formulations de FIXr sont jugées comparables par les cliniciens; seules les fréquences d'administration sont différentes.
- De l'avis des cliniciens consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec. Les TSA et la consommation de FIXr rapportés dans l'étude HOPE-B apparaissent comparables à ceux d'une cohorte d'adultes québécois atteints d'hémophilie B (Dubé 2021).

#### *Paramètre principal – Fréquence annualisée des saignements totaux*

Pour la période entre les mois 7 et 18 postinfusion, les résultats de l'analyse du TSA<sub>total</sub> démontrent que l'étranacogène dézaparvovec réduit de 64 % la fréquence de tous les saignements comparativement à la prophylaxie par FIX (Pipe 2023). Ce résultat répond aux critères de non-infériorité et de supériorité.

#### *Paramètres secondaires – Autres saignements, consommation de FIX et activité de FIX*

Des réductions statistiquement significatives, d'environ 71 et 78 %, ont été observées en ce qui concerne la fréquence des saignements spontanés et articulaires, respectivement. Des réductions statistiquement

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

significatives, d'environ 97 %, ont été observées pour les paramètres de consommation annuelle de FIX et de TIA. L'activité sérique basale du FIX est passée d'une valeur moyenne de 1,19 % sous prophylaxie par FIX à 36,9 % 18 mois après l'infusion de l'étranacogène dézaparavec. Le pourcentage de participants ayant une activité de FIX inférieure à 12 % était de 79,6 % durant les 6 mois sous prophylaxie par FIX et de 6,0 % à 18 mois postinfusion. En analyse de sous-groupe préspecifiée, l'activité de FIX à 18 mois semblait moins élevée chez les patients ayant des anticorps neutralisants préexistants contre l'AAV5.

#### *Analyses exploratoires – Absence de saignement, interruption et reprise de la prophylaxie par FIX*

En analyses exploratoires, la proportion de participants sans saignement est passée de 25,9 % sous prophylaxie par FIX à 63,0 % entre les mois 7 et 18. Deux participants (3,7 %) n'ont jamais cessé leur prophylaxie par FIX en raison d'une activité de FIX inférieure à 5 %. L'un d'eux avait reçu 1 dose partielle d'étranacogène dézaparavec (environ 10 %) en raison d'une réaction d'hypersensibilité lors de l'infusion, l'autre avait le plus haut titre d'anticorps neutralisants préexistants contre l'AAV5 de toute la cohorte (1:3212). Au suivi de 36 mois postinfusion, 94,4 % de la cohorte était toujours indépendante de la prophylaxie par FIX. Un participant (1,9 %) a repris la prophylaxie par FIX au mois 30 postinfusion en raison d'une activité du FIX entre 2 et 5 % et des saignements récurrents (Pipe 2024).

#### *Analyses exploratoires – Durabilité*

Des analyses effectuées dans le cadre de l'étude HOPE-B visaient à évaluer la durabilité des principaux résultats d'efficacité entre les mois 7 et 36 chez la majorité des participants. Les réductions observées durant la période 7 à 18 mois pour les paramètres de TSA<sub>total</sub>, de consommation de FIX et [REDACTED] semblent se maintenir entre les mois 7 et 36 postinfusion chez les 52 participants ayant interrompu leur prophylaxie par FIX (Pipe 2024). L'activité moyenne du FIX au mois 36 était de 38,6 % (n = 48).

#### *Innocuité*

En ce qui a trait à l'innocuité, 7 participants (13,0 %) ont eu des réactions d'intérêt liées à la perfusion de l'étranacogène dézaparavec et l'infusion a été complètement interrompue chez 1 d'entre eux. L'ensemble des participants ont rapporté au moins un événement indésirable, la majorité d'intensité légère (78,3 %) ou modérée (18,7 %). Ceux le plus fréquemment rapportés étaient l'arthralgie (33,3 % des participants), les céphalées (29,6 %), la nasopharyngite (27,8 %), la fatigue (25,9 %) et l'élévation de l'ALT (20,4 %). Au total, 13 participants ont rapporté 14 événements indésirables graves uniques, dont 1 décès par choc cardiogénique, 1 cas d'hémorragie gastro-intestinale haute et 1 cas de carcinome hépatocellulaire. Aucun des événements indésirables graves n'était lié au traitement, selon les investigateurs. Sur les 11 participants (20,4 %) ayant eu des élévations de l'ALT, 9 (16,7 %) ont reçu des corticostéroïdes. La durée médiane de la corticothérapie était de 74,0 jours; la corticothérapie débutait après une médiane de 6,1 semaines postinfusion. En analyse exploratoire, l'activité de FIX à 18 mois semblait numériquement inférieure chez les patients traités par corticostéroïdes comparativement à ceux non traités (Santé Canada). Aucun nouveau décès, aucun cas de carcinome hépatocellulaire ni d'élévation de l'ALT liés à l'étranacogène dézaparavec n'a été rapporté au suivi de 36 mois postinfusion (Pipe 2024). À noter que les données d'innocuité collectées pour la période sous prophylaxie par FIX n'ont pas été comparées à celles collectées postinfusion.

#### *Qualité de vie*

Des données sur la qualité de vie étaient incluses dans les paramètres secondaires clés de l'étude HOPEB (Pipe 2023, Itzler 2024). Les réponses aux questionnaires de qualité de vie iPAQ (domaine activité

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

physique) et EQ-5D-5L (VAS) n'étaient pas statistiquement différentes 52 semaines après l'infusion de l'étranacogène dézaparavec. Les résultats exploratoires à 24 mois à l'EQ-5D-5L (VAS) suggèrent toutefois une amélioration de la qualité de vie des patients. Les analyses exploratoires relatives au questionnaire spécifique de l'hémophilie Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL) suggèrent également une amélioration de la qualité de vie à 1 et 2 ans postinfusion (Itzler 2024). La portée de ces résultats est par ailleurs limitée en raison du caractère exploratoire des analyses.

#### Comparaison indirecte

Le fabricant a soumis une étude de comparaison indirecte publiée ayant pour but de comparer l'efficacité de l'étranacogène dézaparavec à celui de la prophylaxie par FIX à demi-vie prolongée rIX-FP (Idelvion<sup>MC</sup>), rFIXFc (Alprolix<sup>MC</sup>) et N9-GP (Rebiny<sup>MC</sup>) pour soutenir les résultats de l'étude HOPE-B (Klamroth 2023).

Dans les analyses effectuées, les résultats indiquent que l'estimation ponctuelle du rapport des risques instantanés est en faveur de l'étranacogène dézaparavec comparativement à la prophylaxie par FIX à demi-vie prolongée chez des patients atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère. Bien que certains efforts méthodologiques aient été faits, les nombreuses limites relevées, telles que le faible nombre de patients pour les comparaisons pertinentes et l'hétérogénéité des méthodologies utilisées, ne permettent pas de tirer des conclusions valides sur la seule base de ces données.

Une comparaison indirecte non publiée contre le FIX à demi-vie standard BeneFIX<sup>MC</sup> a également été soumise par le fabricant, mais n'a pas été retenue en raison des données manquantes et des nombreuses incertitudes entourant la comparaison.

#### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation de l'étranacogène dézaparavec, l'INESSS a reçu une communication de la Société canadienne de l'hémophilie (SCH). Les détails concernant la méthodologie utilisée pour l'analyse des données expérientielles se trouvent sur [le site de l'INESSS](#). Les éléments suivants ont été relevés lors de cette démarche.

#### *Les besoins de santé observés*

Le fardeau déjà important de l'hémophilie de type B est exacerbé par le fait que l'efficacité des traitements est perçue comme étant limitée, et par des défis relatifs à l'observance thérapeutique. La prophylaxie par FIX traite les principaux symptômes rapportés par les participants consultés par l'association, tels que les lésions articulaires, les hémarthroses à répétition, les saignements à la suite de traumatismes mineurs et, dans les cas sévères, les hémorragies spontanées. Les contraintes relatives à la gestion de la maladie, qui impliquent de nombreuses injections I.V. et des prises de sang, peuvent entraîner de la douleur et de l'anxiété chez les patients (p. ex. : actes médicaux difficiles, traumatismes physiques et psychologiques). Les symptômes et les traitements actuels nuisent au bien-être physique et psychologique des patients et de leurs proches aidants (p. ex. : douleur chronique, douleur lors des injections, dommages veineux, perte de mobilité, anxiété, absentéisme, invalidité, endurance physique, limitation des activités sportives). Il existe donc un besoin de santé concernant un traitement qui puisse réduire les principaux symptômes rapportés et modifier l'évolution de la maladie afin de prévenir les conséquences à court et à long terme de la maladie et des traitements actuels.

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

### *La qualité de vie*

Les patients consultés par l'association ont rapporté que les saignements et les lésions articulaires causent de la douleur (aigüe et chronique), de la raideur, de la déformation articulaire et une diminution de la force musculaire, autant d'effets qui affectent leur mobilité et leur endurance dans la réalisation des activités de la vie quotidienne (AVQ) et de la vie domestique (AVD). Dans ce contexte, la prévention des traumatismes et la gestion de la douleur sont des enjeux pour les patients et leurs personnes proches aidantes. L'adaptation du mode de vie par la restriction des déplacements et des activités pouvant comporter un faible risque de blessures est privilégiée. Or, cette restriction d'activités socioculturelles affecte la santé mentale et limite les interactions sociales (p. ex. : faire de nouvelles rencontres, sentiment d'appartenance). Dans certains cas, la présence des proches aidants est indispensable au maintien de la qualité de vie dans l'accomplissement des AVQ et AVD (p. ex., gestion de la douleur, tâches domestiques, déplacements, prise en charge en urgence en cas de traumatismes, suivi et accès aux traitements et aux centres de traitement). De plus, les personnes atteintes d'hémophilie B ont fait part de leur crainte des risques d'invalidité, des conséquences sur le maintien de leur activité professionnelle (temps partiel, chômage, retraite préventive, changement d'emploi, absences répétées pour maladie) et de devenir une charge pour leurs proches.

### *Les attentes relatives à l'étranacogène dézaparvovec*

Les attentes envers un nouveau traitement se situent dans l'amélioration du fardeau de l'administration de la prophylaxie et leur efficacité dans la gestion des symptômes, ce qui pourrait favoriser le bien-être physique et psychologique des patients et de leurs proches aidants. Néanmoins, les craintes concernant la thérapie génique (p. ex., corticostéroïdes, effets indésirables et durée de l'efficacité) doivent être considérées. L'association qui accompagne les personnes vivant avec l'hémophilie de type B soutient qu'un processus rigoureux de prise de décision partagée et éclairée doit être proposé aux personnes hémophiles et leur famille qui souhaitent se tourner vers ce type de traitement.

### **Perspective du clinicien**

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

Les cliniciens soulignent que la prophylaxie par FIX de remplacement est le traitement privilégié dans les formes plus sévères d'hémophilie B, traitement destiné à prévenir les saignements et les morbidités associés à ceux-ci. Ils précisent que la prise en charge des patients est adaptée à chacun d'entre eux, principalement en fonction de la fréquence des saignements et non uniquement de l'activité résiduelle de FIX. Des formes recombinantes des FIX à demi-vie standard et à demi-vie prolongée, considérées comme interchangeables par les cliniciens consultés, sont offertes par Héma-Québec. Les FIX à demi-vie prolongée sont offerts aux patients de 12 ans et moins depuis environ 2 ans. Bien que jugées efficaces, les thérapies à base de FIX exogènes ne modifient pas les causes sous-jacentes de la maladie et imposent aux patients un fardeau important affectant leur qualité de vie et celle de leur famille. De plus, la prophylaxie par FIX ne permet pas de maintenir une activité sérique de FIX constante qui procurerait aux patients une protection hémostatique optimale. Certains des cliniciens rencontrés notent que quelques agents thérapeutiques en développement pourraient combler certains des besoins de santé des hémophiles, notamment en réduisant le fardeau lié à l'administration du traitement.

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

Les cliniciens considèrent que les réductions de la fréquence de saignements et des infusions de FIX, observées jusqu'à 36 mois postinfusion de l'étranacogène dézaparvec dans l'étude HOPEB, sont d'ampleur importante et cliniquement significative. Les niveaux d'activité du FIX évalués jusqu'à 36 mois postinfusion sont concordants avec les réductions de TSA et de TIA. Les cliniciens consultés estiment que le participant ayant repris la prophylaxie par FIX au mois 30 peut être considéré comme un échec de la thérapie génique. Dans l'ensemble, ils considèrent que des incertitudes demeurent quant à la durée de la protection hémostatique, en raison de la durée de suivi jugée courte.

Les cliniciens jugent acceptable le profil d'innocuité de l'étranacogène dézaparvec. La corticothérapie intensive prescrite en cas d'hépatite représente une source de toxicité non négligeable associée à la prise en charge des patients traités avec l'étranacogène dézaparvec. Afin de pallier certaines conséquences de la corticothérapie sur la santé osseuse et gastro-intestinale et sur le risque d'infection, les cliniciens estiment qu'une médication additionnelle devrait être prescrite pour prévenir certaines de ses conséquences. Bien que le cas de carcinome hépatocellulaire observé durant l'étude HOPEB n'ait pas été lié au traitement, les cliniciens soulignent que les thérapies à base d'adénovirus sont associées à un risque théorique de cancer et que le suivi de l'étude HOPEB est trop court pour statuer sur ce risque. Ceux-ci précisent par ailleurs que certains adultes atteints d'hémophilie B ont plus de risques de développer des cancers hépatiques en raison d'infections passées, notamment liées à la crise du sang contaminé. Comme la thérapie génique ne peut être interrompue, les cliniciens soulignent que les patients sont exposés à des effets indésirables, potentiellement à vie, qu'ils répondent ou non au traitement. Certains cliniciens notent qu'il existe une incertitude quant aux anticorps endogènes susceptibles d'interagir par réaction croisée avec les capsides des vecteurs AAV utilisés dans d'autres thérapies géniques, et d'affecter leur efficacité.

Certains cliniciens estiment que la réduction des saignements et des infusions de FIX rendrait la vie des patients plus prévisible et pourrait atténuer les conséquences de l'hémophilie sur les activités personnelles et professionnelles. Toutefois, ils étaient surpris de l'absence d'amélioration significative de la qualité de vie au suivi de 52 semaines dans l'étude HOPE-B, et ce, malgré les bénéfices rapportés sur les fréquences de saignement et l'utilisation de FIX.

### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

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

- L'hémophilie B est une maladie génétique grave qui touche environ 4,3 naissances de sexe masculin sur 100 000. Elle se manifeste par des troubles de coagulation. La maladie peut être catégorisée en formes légères, modérées et sévères selon l'activité basale du FIX et la fréquence des saignements.
- Le standard de soins pour les formes plus sévères est la prophylaxie à long terme par FIX de remplacement, thérapie qui permet de limiter les saignements.
- Les FIXr sont administrés par voie I.V. Ceux à demi-vie standard sont administrés de 1 à 3 fois par semaine. Ceux à demi-vie prolongée, dont la disponibilité est restreinte au Québec, s'administrent généralement 1 fois par semaine. Des doses additionnelles de FIX sont requises pour traiter les saignements plus importants.
- Les infusions I.V. répétées de FIX imposent un fardeau important aux patients et à leurs proches, sur le plan personnel autant que professionnel.

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

- La prophylaxie par FIX est efficace pour prévenir la majorité des saignements, mais les taux de FIX sanguins obtenus ne permettent pas d'empêcher toutes les complications associées à l'hémophilie B.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité reposent majoritairement sur l'étude HOPE-B, dont le devis est de qualité acceptable. Des biais en lien avec l'absence de mise à l'aveugle, la durée des suivis prospectifs et l'évaluation de certains paramètres ont été repérés.
- Comparativement à la prophylaxie par FIX, l'infusion d'étranacogène dézaparavec réduit de façon statistiquement et cliniquement significative la fréquence des saignements totaux, des saignements traités et des saignements articulaires, et réduit l'utilisation de FIXr après un suivi d'au plus 18 mois.
- Aucune amélioration significative de la qualité de vie n'a été observée à 52 semaines postinfusion. Certaines analyses exploratoires suggèrent toutefois une amélioration de certains aspects de la qualité de vie liés à l'hémophilie B.
- Au total, 3 participants (5,6 %) n'ont pas cessé la prophylaxie par FIX ou l'ont reprise dans les 36 mois postinfusion. Un titre élevé d'anticorps neutralisants préexistants contre l'AAV5 semble associé à une réponse réduite de la thérapie génique.
- La durée du maintien de l'efficacité de l'étranacogène dézaparavec demeure indéterminée. Les suivis exploratoires à 36 mois suggèrent un maintien des bénéfices sur les fréquences de saignement et d'utilisation de FIX.
- L'utilisation de corticostéroïdes représente une source non négligeable de toxicité associée à l'étranacogène dézaparavec. Des thérapies complémentaires seraient utiles pour prévenir certaines complications associées aux corticostéroïdes, selon les cliniciens.
- Bien que le cas de carcinome hépatocellulaire survenu durant l'étude HOPE-B n'ait pas été lié au traitement, les cliniciens soulignent que les thérapies à base d'adénovirus sont associées à un risque théorique de cancer et que le suivi de l'étude HOPE-B est trop court pour statuer sur ce risque. Ils précisent également que la thérapie génique ne peut pas être interrompue et que les patients sont exposés à des effets indésirables, potentiellement à vie, qu'ils répondent ou non au traitement.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'étranacogène dézaparavec n'est pas reconnue pour le traitement des adultes (âgés de 18 ans ou plus) atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) qui ont besoin d'une prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques.

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

#### **Motifs de la position majoritaire**

- Les membres sont sensibles au besoin de santé des patients atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère. Ils sont conscients que cette maladie chronique leur impose un fardeau important sur les plans personnel et professionnel, notamment en raison des saignements et de leurs conséquences, ainsi que des exigences liées aux traitements.
- Cependant, même si la prophylaxie à long terme par FIX ne permet pas d'empêcher toutes les complications associées à l'hémophilie B, ce traitement est sécuritaire et efficace pour prévenir la majorité des saignements; les membres concluent donc que le besoin de santé est partiellement comblé par les thérapies actuelles.

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

- Bien que les membres reconnaissent que comparativement à la prophylaxie par FIX, l'étranacogène dézaparavec diminue les saignements, réduit les infusions de FIX et améliore la santé articulaire de façon statistiquement et cliniquement significative, ils ont été préoccupés par :
  - la courte durée du suivi, alors que la proposition de valeur repose en partie sur le caractère durable ou à long terme de l'effet de cette thérapie;
  - l'absence d'interruption de la prophylaxie par FIX ou la reprise de celle-ci chez 5,6 % des patients dans l'étude;
  - le fait que l'usage précoce de cette thérapie génique novatrice pourrait empêcher certains patients d'avoir recours plus tard à une thérapie dont les effets ont été démontrés sur une plus longue période;
  - l'innocuité incertaine à long terme, notamment le risque théorique de cancer associé aux thérapies géniques.
- Certains membres questionnent l'absence d'amélioration de la qualité de vie et les limites des outils utilisés considérant les réductions dans les fréquences de saignements et d'infusions de FIX.
- Les membres estiment qu'il n'est pas possible, à l'heure actuelle, d'obtenir les données qui répondent à toutes les incertitudes associées à ces nouveaux types de thérapie, les données disponibles concernant l'étranacogène dézaparavec étant trop immatures pour réduire ces incertitudes à un niveau acceptable.
- En conclusion, malgré son efficacité à court terme jugée intéressante, les membres ne sont actuellement pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de l'étranacogène dézaparavec en raison de l'immaturité des données, laquelle soulève des incertitudes importantes quant au maintien de l'efficacité et à l'innocuité à long terme. Les membres jugent que l'ampleur du besoin de santé actuel ne justifie pas ces incertitudes.

#### **Motifs de la position minoritaire**

- Bien qu'ils reconnaissent l'incertitude sur la durée de l'effet de traitement et sur l'innocuité à long terme, certains membres sont d'avis que l'étranacogène dézaparavec pourrait combler une partie du besoin de santé chez les adultes atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère. Ils estiment que la décision de recevoir le traitement et de s'exposer aux possibles effets indésirables devrait ultimement revenir aux individus atteints d'hémophilie B, après une discussion libre et éclairée avec leur équipe traitante.

#### **PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES**

- **Clinicaltrials.gov**. HOPE-B: Trial of AMT-061 in Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients. NCT03569891. Disponible au : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03569891>.
- **Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et coll.** International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc. 2003 Aug;35(8):1381-95.
- **Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et coll.** Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. Ann Intern Med 2019;171(8):540-6.
- **Itzler R, Buckner TW, Leebeek FWG, et coll.** Effect of etranacogene dezaparavec on quality of life for severe and moderately severe haemophilia B participants: Results from the phase III HOPE-B trial 2 years after gene therapy. Haemophilia. 2024 Mar 10.

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

- **Klamroth R, Bonner A, Gomez K, et coll.** Indirect treatment comparisons of the gene therapy etranacogene dezaparvovec versus extended half-life factor IX therapies for severe or moderately severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2024 Jan;30(1):75-86.
  - **Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M et coll.** Gene Therapy with Étranacogène Dezaparvovec for Hemophilia B. *N Engl J Med*. 2023 Feb 23;388(8):706-718.
  - **Pipe SW, van der Valk P, Verhamme P, et coll.** Sustained Efficacy and Safety 3 Years Following Infusion with Etranacogene Dezaparvovec in Adults with Severe or Moderately Severe Hemophilia B in the Phase 3 HOPE-B Clinical Trial. *Thrombosis and Hemostasis Summit of North America 2024*. Disponible au : [https://www.thsna.org/virtual/?page=presentation&session\\_id=25&presentation\\_id=161](https://www.thsna.org/virtual/?page=presentation&session_id=25&presentation_id=161).
  - **Santé Canada.** <sup>Pr</sup>HEMGENIX<sup>MC</sup> Étranacogène dezaparvovec. Monographie de produit incluant les avec renseignements sur le médicament pour le patients. 23 octobre 2023. Disponible au : <https://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Hemgenix/FR/Hemgenix-Monographie-de-produit.pdf>.
  - **Simioni P, Tormene D, Tognin G, et coll.** X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med*. 2009 Oct 22;361(17):1671-5.
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et coll.** WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26 Suppl 6:1-158.

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

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

**JEMPERLI<sup>MC</sup>**

***Cancer de l'endomètre avancé ou récidivant***

**Avis transmis au ministre en juin 2024**

**Marque de commerce :** Jemperli

**Dénomination commune :** Dostarlimab

**Fabricant :** GSK

**Forme :** Solution pour perfusion intraveineuse

**Teneur :** 50 mg/ml (10 ml)

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Jemperli<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer de l'endomètre (CE) avancé ou récidivant associé à une instabilité microsatellitaire élevée ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (IMS-E/dSRM), si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

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

#### **Indication reconnue**

- ◆ en association avec le carboplatine et le paclitaxel, pour le traitement du cancer de l'endomètre en 1<sup>re</sup> intention au stade avancé ou en 1<sup>re</sup> récurrence, associé à une instabilité microsatellitaire élevée ou à une déficience du système de réparation des mésappariements, chez les personnes :
  - n'ayant jamais reçu de thérapie systémique anticancéreuse, ou ayant reçu un traitement systémique néoadjuvant ou adjuvant antérieurement et présentant une récurrence ou une progression de la maladie au moins 6 mois après la fin du traitement;
  - et
  - dont le statut de performance sur l'ECOG est de 0 ou 1.

La radiothérapie adjuvante n'est pas autorisée pendant le traitement.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

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

La durée maximale de traitement par le dostarlimab est de 3 ans.

## Évaluation

*L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patientes ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué de gynéco-oncologues et d'un pharmacien, dont la pratique est axée notamment sur le traitement du cancer de l'endomètre, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'équipe-projet et le CDP – Remboursement et accès.*

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dostarlimab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur 1 de mort cellulaire programmée (*programmed cell death protein-1*, PD-1). La liaison du récepteur PD-1 présent à la surface des lymphocytes T à ses ligands (*programmed death-ligand 1 et 2*, PD-L1 et PD-L2) empêche la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines. Le dostarlimab se lie au récepteur PD-1 et inhibe son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2, ce qui réactive la réponse immunitaire médiée par la voie PD-1. Le dostarlimab s'administre par perfusion intraveineuse (I.V.).

Le dostarlimab est indiqué « en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre primitif à un stade avancé ou récidivant, associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (SRM) ou à une instabilité microsatellitaire (IMS) élevée qui sont candidates à un traitement à action générale. »

### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de Jemperli<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée après l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné entre Santé Canada et l'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC). Il s'agit d'un produit évalué par Santé Canada dans le cadre du projet [Orbis](#).

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

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

Le cancer du corps utérin se présente la plupart du temps dans l'endomètre. Le CE constitue le type de cancer gynécologique le plus répandu, représentant plus de 95 % des tumeurs utérines malignes. Selon une extrapolation faite à partir des données du [Registre québécois du cancer](#), 1 785 nouveaux cas de cancer de l'utérus étaient projetés au Québec en 2023. Par ailleurs, ce sont 310 personnes qui en sont décédées en 2020 ([Registre québécois du cancer 2023](#)). Le CE est l'un des rares types de cancer dont les taux d'incidence et de mortalité s'accroissent annuellement au Canada (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer 2023).

Dépendamment des caractéristiques de la maladie, 16 à 39 % des cas de CE présentent une instabilité microsatellitaire élevée (IMS-E) (Santoro 2021, Lorenzi 2020, Makker 2022). Ce type d'instabilité génomique est causé par une déficience fonctionnelle des protéines du système de réparation des mésappariements (dSRM), acquise de manière sporadique ou, plus rarement, causée par des mutations germinales héréditaires de ces gènes (Pećina-Šlaus 2020, Li 2020). Le CE IMS-E/dSRM est associé à un plus haut grade tumoral, à un risque accru d'envahissement de l'espace lymphovasculaire et à des embolies vasculaires tumorales, mais à un diagnostic plus précoce, comparativement aux CE présentant des microsatellites stables et un SRM compétent (Jumaah 2021). En dépit de ces observations, l'effet prédictif d'une IMS-E ou d'une dSRM comme facteurs pronostiques ou comme modificateurs d'effet de la chimiothérapie demeure inconnu. Par ailleurs, les cellules tumorales IMS-E/dSRM peuvent exprimer PD-L1/2 et l'environnement tumoral hautement immunogène se caractérise par un taux élevé de lymphocytes infiltrants, lesquels surexpriment souvent des protéines de point de contrôle comme le PD-1 (Zhao 2019). Cela confère une plausibilité biologique à une activité antitumorale des anticorps dirigés contre le récepteur PD-1 lorsque la tumeur présente cette caractéristique.

Moins de 1/3 des personnes atteintes d'un CE présente d'emblée une maladie localement avancée (stades III-IVA) ou métastatique (stade IVB), soit un stade avancé, au moment du diagnostic (National Cancer Institute 2022). Environ 15 % des CE de stade I – II (34 % si IMS-E/dSRM) et la moitié des CE de stade III – IV récidiveront (NCCN 2022, Evrard 2021). La thérapie initiale au stade avancé ou récidivant est à visée curative ou palliative. Elle est modulée en fonction de l'étendue de la maladie, de l'emplacement des tumeurs et des traitements locaux reçus, le cas échéant (Koskas 2021, Tung 2022). Elle peut inclure une chirurgie, de la radiothérapie ou un traitement systémique.

Quel que soit le stade du CE en cause, le protocole standard employé à la 1<sup>re</sup> exposition à une thérapie systémique est le doublet carboplatine/paclitaxel sur 6 cycles. Par ailleurs, une monothérapie à base de carboplatine peut être offerte si une chimiothérapie d'association est susceptible de ne pas être tolérée ou est contre-indiquée. Une fois la chimiothérapie terminée, la surveillance active est de mise. Finalement, l'hormonothérapie peut être considérée chez les personnes à qui l'anesthésie générale est contre-indiquée, qui ne sont pas candidates à la chimiothérapie ou à la radiothérapie et dont les lésions tumorales sont bien différenciées.

Les traitements subséquents (2<sup>e</sup> intention ou plus) du CE sont à visée palliative. Le pembrolizumab en monothérapie est remboursé dans le cas d'un CE associé à une IMS-E ou à une dSRM. Par ailleurs, une réexposition au doublet carboplatine/paclitaxel est possible si la réponse à l'exposition précédente s'est maintenue pendant plus de 6 à 12 mois. D'autres options de traitements tels qu'une chimiothérapie en

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

monothérapie ou une hormonothérapie (si le cancer est hormonosensible, de bas grade, que la personne est peu symptomatique et qu'elle n'y a jamais été exposée auparavant) peuvent également être considérées.

### **Besoin de santé**

En dépit des traitements offerts, il existe un besoin de traitements plus efficaces pouvant prolonger la survie et le délai de la récurrence ou de la progression de la maladie, tout en procurant la meilleure qualité de vie possible, le plus longtemps possible.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude Ruby (Mirza 2023), complétée par une mise à jour des résultats (Powell 2024), ainsi que des résultats non publiés soumis par le fabricant sont retenus pour l'évaluation.

#### Étude Ruby

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, réalisé en 2 parties. L'évaluation porte sur la partie 1 de Ruby, dont le but est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association dostarlimab/carboplatine/paclitaxel suivie d'un traitement d'entretien par le dostarlimab en monothérapie, par rapport à l'association placebo/carboplatine/paclitaxel suivie d'un traitement d'entretien par le placebo seul. Il a été réalisé sur 494 personnes atteintes d'un CE primitif avancé (stade III – IV selon l'*International Federation of Gynecology and Obstetrics* [FIGO] version 2018) ou récidivant (1<sup>re</sup> récurrence) et présentant un faible potentiel de guérison par radiothérapie ou chirurgie seule ou en combinaison; 118 des 494 personnes étaient atteintes d'un CE IMS-E/dSRM. Elles pouvaient avoir une maladie mesurable ou non, dépendamment du stade et de l'histologie de la maladie. Elles devaient également présenter un statut fonctionnel sur l'ECOG de 0 ou 1, être naïves aux thérapies systémiques anticancéreuses, ou avoir reçu un traitement systémique anticancéreux néoadjuvant ou adjuvant et présenter une récurrence ou une progression de la maladie au moins 6 mois après la fin de ce dernier. Les personnes atteintes d'un sarcome de l'utérus étaient exclues, alors que celles présentant un carcinosarcome pouvaient être incluses. La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon le statut fonctionnel du SRM, les antécédents de radiothérapie pelvienne externe, et le statut de la maladie (primitive stade III ou primitive stade IV ou récidivante). Les personnes ont été réparties en 2 groupes pour recevoir :

- le dostarlimab administré par voie I.V. à la dose de 500 mg toutes les 3 semaines, en association avec le carboplatine à une aire sous la courbe (ASC) de 5 mg/ml/min et le paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> sur 6 cycles, suivi du dostarlimab 1 000 mg toutes les 6 semaines ou;
- le placebo administré par voie I.V. toutes les 3 semaines, en association avec le carboplatine ASC de 5 mg/ml/min et le *paclitaxel* 175 mg/m<sup>2</sup> sur 6 cycles, suivi du placebo toutes les 6 semaines.

Le traitement était cessé à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le dostarlimab pouvait être administré pendant un maximum de 3 ans. Il était néanmoins possible, dans certains cas, de poursuivre le dostarlimab au-delà de 3 ans, après l'autorisation du commanditaire de l'étude. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue. Une réduction de dose n'était pas permise pour le dostarlimab, mais était autorisée pour les agents de chimiothérapie.

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

Les coparamètres d'évaluation principaux sont la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur sur la population en intention de traiter (ITT) et dans la sous-population IMS-E/dSRM, et la survie globale (SG) évaluée sur la population en ITT. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), ils ont été testés selon une approche adaptative et hiérarchique. L'alpha unilatéral de 0,025 était distribué entre les 2 coparamètres et réalloué entièrement à la SG si la SSP était statistiquement significative. Les paramètres secondaires clés, évalués sur la population en ITT et dans la sous-population IMS-E/dSRM, incluent notamment la SSP évaluée par un comité indépendant, le taux de réponse objective (TRO), la durée de la réponse et la SSP pendant une 1<sup>re</sup> thérapie anticancéreuse subséquente. Aucune correction statistique n'a été effectuée pour les paramètres secondaires. Les principaux résultats, obtenus dans la population totale et dans la sous-population reconnue dans l'indication octroyée par Santé Canada, soit la sous-population IMS-E/dSRM, sont présentés dans le tableau suivant. Les résultats de SSP et de SG présentés ont été obtenus après un suivi médian d'environ 25 et 37 mois, respectivement.

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

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude Ruby (Mirza 2023, Powell 2024)

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>	Dostarlimab/chimiothérapie	Placebo/chimiothérapie	RRI (IC95 %), valeur p
<b>1<sup>RE</sup> ANALYSE INTERMÉDIAIRE<sup>b</sup></b>			
<b>SSP médiane<sup>c,d</sup></b>			
Population totale	11,8 mois (n = 245)	7,9 mois (n = 249)	0,64 (0,51 à 0,80) p < 0,0001 <sup>e</sup>
Sous-population IMS-E/dSRM	NA (n = 53)	7,7 mois (n = 65)	0,28 (0,16 à 0,50) p < 0,0001 <sup>f</sup>
<b>SG médiane</b>			
Population totale	NA (n = 245)	NA (n = 249)	0,64 (0,46 à 0,87) p = 0,0021 <sup>g</sup>
Sous-population IMS-E/dSRM	NA (n = 53)	NA (n = 65)	0,30 (0,13 à 0,70) p = 0,0016 <sup>h</sup>
<b>2<sup>E</sup> ANALYSE INTERMÉDIAIRE<sup>i</sup></b>			
<b>SG médiane</b>			
Population totale	44,6 mois (n = 245)	28,2 mois (n = 249)	0,69 (0,54 à 0,89) p = 0,002 <sup>j</sup>
Sous-population IMS-E/dSRM	NA (n = 53)	31,4 mois (n = 65)	0,32 (0,17 à 0,63) p = 0,0002 <sup>h</sup>

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IMS-E/dSRM : Instabilité microsatellitaire élevée-déficience du système de réparation des mésappariements; NA : Non atteinte; RRI : Rapport des risques instantanés; SG : Survie globale; SSP : Survie sans progression.

- a La SSP était d'abord évaluée dans la sous-population IMS-E/dSRM, puis dans la population totale. Dans le cas où les résultats de SSP étaient statistiquement significatifs, l'alpha unilatéral était réalloué entièrement à la SG.
- b Date de clôture pour cette analyse : 28 septembre 2022, après un suivi médian de 25,4 mois pour la population totale et 24,8 mois pour la sous-population IMS-E/dSRM.
- c Évaluation par l'investigateur.
- d Correspond à l'analyse finale pour la SSP par l'investigateur.
- e Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil de signification bilatéral prédéfini de 0,04.
- f Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil de signification bilatéral prédéfini de 0,0126.
- g Le résultat obtenu n'est pas statistiquement significatif selon le seuil de signification bilatéral prédéfini de 0,00354.
- h L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement relatif à la multiplicité des analyses.
- i Date de clôture pour cette analyse : 22 septembre 2023, après un suivi médian de 37,2 mois pour la population totale et 36,6 mois pour la sous-population IMS-E/dSRM.
- j Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil de signification bilatéral prédéfini de 0,0220.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents, dont le statut dSRM, caractérisant la population ciblée pour cette évaluation. Les caractéristiques initiales des patientes sont généralement bien équilibrées entre les groupes. Toutefois, des déséquilibres importants (> 5 %) sont observés quant à certaines caractéristiques de base. Dans la population totale, il y avait davantage de personnes âgées de ≥ 65 ans dans le groupe placebo que dans le groupe dostarlimab (54,2 % contre 48,2 %). Dans la sous-population IMS-E/dSRM, plus de différences entre les 2 groupes sont observées : une proportion plus importante de personnes

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

étaient âgées de ≥ 65 ans (54 % contre 43 %), avaient un ECOG de 0 (60 % contre 54 %), une maladie de stade III (31 % contre 26 %) et avaient reçu de la radiothérapie pelvienne externe (20 % contre 15 %) dans le groupe placebo. Les carcinosarcomes étaient plus présents dans le groupe dostarlimab (8 %) que dans le groupe placebo (2 %). L'impact de ces différences est incertain puisqu'elles peuvent avantager les 2 groupes selon leur nature.

- Le nombre de participantes inclus dans l'étude est suffisant pour apprécier les résultats des coparamètres principaux dans la population totale, ainsi que dans la sous-population IMS-E/dSRM, selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable.
- Les coparamètres d'évaluation principaux sont jugés adéquats dans le contexte du CE avancé ou récidivant. La durée de suivi est suffisante pour évaluer l'ampleur des bénéfices de manière statistiquement significative, mais la médiane de SG dans la sous-population IMS-E/dSRM n'est pas atteinte. De surcroît, la durée de suivi est trop courte pour évaluer la réponse au traitement et le maintien de l'effet au-delà de la durée maximale prévue du traitement au dostarlimab.
- Les coparamètres d'efficacité principaux ont été évalués par les investigateurs, ce qui pourrait avoir introduit un biais de détection pour la SSP. Puisque le profil d'innocuité caractéristique de l'immunothérapie pourrait compromettre l'insu et que l'interprétation des résultats pourrait varier entre les différents investigateurs, l'évaluation de la SSP par un comité indépendant en aveugle comme paramètre secondaire est pertinente et atténue le risque de biais de détection pour la SSP.
- Le plan statistique permet l'appréciation des résultats de SSP autant dans la population totale que dans la sous-population IMS-E/dSRM, ainsi que de la SG dans la population totale. Toutefois, l'analyse de SG chez les personnes atteintes d'une maladie IMS-E/dSRM est exploratoire.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont standards et jugés adéquats, bien que l'inclusion de personnes atteintes d'une maladie de stade III qui auraient pu recevoir un traitement curatif, en dépit des critères d'inclusion de l'étude, soulève des préoccupations chez les cliniciens consultés. Au Québec, l'association carboplatine/paclitaxel suivie d'une radiothérapie adjuvante constitue une modalité de traitement couramment offerte aux personnes atteintes d'un CE de stade III, selon les cliniciens consultés. Toutefois, il n'est pas attendu que cela affecte la validité externe.
- Dans la population totale et dans la sous-population IMS-E/dSRM, les caractéristiques de base des patientes sont suffisamment détaillées. Dans la population totale, les personnes avaient un âge médian de 65 ans, 76,9 % étaient caucasiennes et 36,8 % présentaient un statut de performance sur l'ECOG de 1. En ce qui a trait aux caractéristiques de la maladie, 27,5 % des personnes avaient une maladie de stade I selon l'*International Federation of Gynecology and Obstetrics* [FIGO], 5,3 % de stade II, 28,3 % de stade III et 31,6 % de stade IV au diagnostic. Les principaux sous-types histologiques étaient les carcinomes endométrioïdes (54,7 %), séreux (20,6 %) et les carcinosarcomes (8,9 %). Les caractéristiques de base des personnes de la sous-population IMS-E/dSRM sont assez similaires à celles des personnes de la population totale. Cependant, il y avait davantage de Caucasiens (84,7 %) et de personnes présentant un ECOG de 1 (42,4 %) dans cette sous-population. Les caractéristiques de la maladie étaient également similaires dans la sous-population IMS-E/dSRM et la population totale. Cependant, davantage de personnes avaient une maladie de stade I (33,9 %) et moins de personnes présentaient une maladie de stade IV (24,6 %) au diagnostic. Par ailleurs, la majorité des personnes de cette sous-population avait un carcinome endométrioïde (84,7 %), mais de l'avis des cliniciens consultés, il était attendu que davantage de

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

personnes atteintes d'un CE IMS-E/dSRM présentent ce sous-type histologique, puisqu'il y a une association documentée entre le statut dSRM et le sous-type histologique de cette maladie.

- La population étudiée est jugée représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie, selon les cliniciens consultés.
- L'association carboplatine/paclitaxel est un traitement comparateur approprié, puisqu'il constitue le traitement standard à ce stade de la maladie.

### *Efficacité*

Après un suivi médian d'environ 25 mois, les résultats de SSP démontrent que l'association dostarlimab/carboplatine/paclitaxel suivie d'un traitement d'entretien au dostarlimab en monothérapie est statistiquement supérieure à l'association placebo/carboplatine/paclitaxel suivie d'un traitement d'entretien par le placebo seul, et ce, tant dans la population totale que dans la sous-population IMS-E/dSRM. L'ampleur du bénéfice est plus grande dans la sous-population IMS-E/dSRM, ce qui est attendu considérant le mécanisme d'action du dostarlimab. Le bénéfice en faveur du dostarlimab sur ce paramètre est corroboré par l'évaluation du comité indépendant. Les résultats d'analyses de sous-groupes exploratoires suggèrent une efficacité en faveur du dostarlimab dans la plupart des sous-groupes, y compris dans la population présentant des microsatellites stables et un SRM compétent (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,76 [intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) 0,60-0,98]). Toutefois, dans les sous-groupes des personnes atteintes d'un CE de stade III et chez celles ayant une maladie non mesurable lors de la randomisation, l'analyse n'a pas montré que le dostarlimab se distingue du placebo. Ces analyses demeurent toutefois de nature exploratoire et doivent être interprétées avec prudence, notamment en raison du faible nombre de participantes dans certains sous-groupes.

Au moment de la 2<sup>e</sup> analyse intermédiaire, réalisée après un suivi médian d'environ 37 mois, les résultats démontrent un bénéfice statistiquement significatif sur la SG dans la population totale en faveur du dostarlimab. Bien que la même tendance favorable semble se dégager dans la sous-population IMS-E/dSRM, l'analyse de SG dans cette sous-population demeure exploratoire. Ainsi, l'ampleur de l'effet est incertaine. L'INESSS est toutefois d'avis, considérant la supériorité du bénéfice de SSP dans cette sous-population et le mécanisme d'action du dostarlimab, qu'il est plausible que le bénéfice soit minimalement équivalent à celui observé dans la population totale. Les résultats des analyses de sous-groupes suggèrent une efficacité similaire dans tous les sous-groupes, sauf chez les personnes atteintes d'un CE de stade III et celles traitées en Europe, auxquelles l'ajout du dostarlimab au traitement standard pourrait ne procurer aucun bénéfice. Les mêmes limites que celles des analyses de sous-groupes de la SSP présentées préalablement s'appliquent.

En ce qui a trait au TRO, évalué après un suivi médian d'environ 25 mois chez les personnes ayant une maladie évaluable initialement, la différence entre les groupes est en faveur du dostarlimab. En effet, dans la population totale, le TRO évalué par les investigateurs atteint 70,3 % chez les personnes qui reçoivent le dostarlimab et 64,8 % chez les personnes du groupe placebo. Dans la sous-population IMS-E/dSRM, le TRO est de 77,6 % dans le groupe dostarlimab et de 69,0 % dans le groupe placebo. De surcroît, les résultats suggèrent que le dostarlimab induit une durée de réponse plus longue que le placebo, et ce, autant dans la population totale (médianes de 10,6 et 6,2 mois) que dans la sous-population IMS-E/dSRM (médiane non atteinte et de 5,4 mois). Finalement, les résultats suggèrent que le dostarlimab réduit le risque de progression de la maladie lors d'une 1<sup>re</sup> thérapie anticancéreuse subséquente de 35 % dans la population totale, et de 63 % dans la sous-population IMS-E/dSRM. Toutefois, puisqu'il n'y a pas eu

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

d'ajustement relatif à la multiplicité des analyses, ces résultats demeurent exploratoires et doivent être interprétés avec prudence.

### *Innocuité*

L'innocuité a été évaluée sur l'ensemble de la population à l'étude ayant reçu au moins 1 dose de traitement, soit chez 487 personnes, dont 117 personnes ayant un CE IMS-E/dSRM. À la 2<sup>e</sup> analyse intermédiaire, dans la population totale, toutes les personnes ont rapporté au moins 1 événement indésirable (EI) survenu pendant le traitement. Des EI de grade  $\geq 3$  sont survenus chez 72,2 et 60,2 % des personnes des groupes dostarlimab et placebo, respectivement. Les EI de grade  $\geq 3$  classifiés comme étant liés au dostarlimab ou au placebo sont survenus chez ■ et ■ % des personnes de ces groupes, respectivement. Des EI d'ordre immunologique liés au dostarlimab ou au placebo ont été rapportés chez 40,7 % des personnes du groupe dostarlimab et chez 16,3 % des personnes du groupe placebo. Les EI ont mené à l'arrêt du traitement chez 19,1 % des personnes recevant le dostarlimab et chez 8,1 % de celles recevant le placebo. Les résultats d'innocuité sont similaires dans la sous-population IMS-E/dSRM. Deux décès considérés comme liés au dostarlimab ont été rapportés dans cette sous-population (1 cas de myélosuppression et 1 cas de choc hypovolémique).

### *Qualité de vie*

Une analyse exploratoire de la qualité de vie non publiée a été effectuée dans le cadre de l'étude Ruby. Les données de qualité de vie ont été évaluées selon les questionnaires validés *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-C30), *European Quality of Life scale, 5-Dimensions, 5-Levels* (EQ-5D-5L) et *EORTC Endometrial Cancer Module* (EORTC-QLQ-EN24), dont les taux de remplissage étaient élevés (> 80 %). Dans la population totale, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les groupes dostarlimab et placebo aux cycles 7 et 13. Dans la sous-population IMS-E/dSRM, une amélioration des scores de santé globale et de qualité de vie, de fonctionnement physique, de rôle fonctionnel, de douleur et de douleur au dos ou au pelvis semble être observée au cycle 7. En conséquence, le dostarlimab ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patientes, comparativement au placebo. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison du caractère exploratoire des analyses.

### **Perspective du patient**

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

### **Perspective du clinicien**

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu 2 communications de cliniciens traitant notamment des personnes atteintes de CE, ainsi que du Comité de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques (CEPSP) et de l'Association des pharmaciens propriétaires (AQPP). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens consultés jugent qu'il existe un besoin de traitements plus efficaces pouvant prolonger le délai de la progression ou de la récurrence de la maladie et pouvant prolonger la survie, tout en procurant aux patientes la meilleure qualité de vie possible, le plus longtemps possible.

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

À leur avis, l'étude Ruby est de bonne qualité. L'ampleur du gain de SSP en faveur du dostarlimab dans la population totale et dans la sous-population IMS-E/dSRM est considéré comme cliniquement significative, voire très importante dans la sous-population IMS-E/dSRM. Ils estiment toutefois que des données à plus long terme (> 3 ans) sont nécessaires afin de se prononcer sur la plausibilité d'un maintien de l'effet une fois le traitement terminé, ce qu'un plateau de la courbe de Kaplan-Meier du dostarlimab pour la SSP pourrait laisser croire. En ce qui a trait à la SG dans la population totale, le gain de 16,4 mois en faveur du dostarlimab est également jugé cliniquement significatif par les cliniciens consultés. Bien qu'il s'agisse d'une analyse exploratoire, le gain de SG en faveur du dostarlimab dans la sous-population IMS-E/dSRM est également jugé cliniquement significatif par les cliniciens. Ils soulignent d'ailleurs que l'effet du dostarlimab chez les personnes atteintes d'un CE IMS-E/dSRM est si important qu'il est attendu que la médiane de SG ne soit pas atteinte dans cette sous-population. En outre, ils jugent plausible que, bien que d'ampleur incertaine, le gain de SG procuré par le dostarlimab dans la sous-population IMS-E/dSRM soit au moins équivalent à celui démontré dans la population totale.

Les cliniciens jugent que la grande majorité des sous-groupes pourrait bénéficier de l'ajout du dostarlimab. Ils se questionnent d'ailleurs sur l'exclusion de la population ne présentant pas d'IMS-E/dSRM dans l'indication de Santé Canada, car bien que le bénéfice semble de moins grande ampleur, les résultats dans ce sous-groupe ne pointent pas vers un effet nul ou délétère. De plus, les résultats de SSP chez les personnes atteintes d'un CE de stade III et chez celles ayant une maladie non mesurable à la randomisation, ainsi que les résultats de SG chez les personnes atteintes d'un CE de stade III, ne permettent pas de démontrer que le dostarlimab procure un bénéfice dans ces sous-populations, mais les cliniciens jugent qu'il n'est actuellement pas possible de conclure à l'absence de bénéfice chez ces patientes. En effet, cette différence pourrait s'expliquer, selon eux, par le fait que certaines personnes ayant un CE de stade III curable ont pu être incluses dans l'étude Ruby, ce qui suppose un nombre d'événements attendu plus faible. De ce fait, les cliniciens soulignent l'importance de bien sélectionner les personnes candidates à un traitement au dostarlimab. Ils considèrent que celles admissibles à une radiothérapie adjuvante à la suite de la chimiothérapie ne devraient pas recevoir le dostarlimab, puisqu'aucune donnée ne compare ces 2 approches. La radiothérapie adjuvante n'était d'ailleurs pas permise dans le protocole de l'étude Ruby.

En ce qui a trait à l'innocuité, les cliniciens consultés jugent qu'ils ont déjà une bonne expérience clinique de l'immunothérapie et de la prise en charge de ses toxicités. Bien que leur expérience clinique du dostarlimab soit moindre qu'en ce qui concerne d'autres anti-PD-1, le profil d'innocuité de l'association dostarlimab/carboplatine/paclitaxel observé dans l'étude Ruby correspond à ce qui est attendu des agents de cette classe. L'augmentation de la toxicité en comparaison de la chimiothérapie seule est considérée comme acceptable. Aucun nouveau signal n'a été observé. Par ailleurs, les cliniciens mentionnent que la majorité des EI d'ordre immunologique sont de bas grades (1 ou 2), et qu'ils peuvent être facilement pris en charge par l'équipe traitante. De plus, les cliniciens ne sont pas préoccupés par les 2 décès survenus dans la sous-population IMS-E/dSRM, décès qui ont été considérés comme liés au traitement par les investigateurs. En effet, ils s'expliquent mal le lien causal entre ces décès (myélosuppression et choc hypovolémique) et le dostarlimab. De surcroît, les cliniciens se disent également rassurés par les données de qualité de vie de Ruby. Certains cliniciens estiment que devant la preuve des bénéfices cliniques, les patientes accepteront d'entreprendre un traitement au dostarlimab en continu pour une durée pouvant aller jusqu'à 3 ans (en comparaison de la situation actuelle où il y a une période sans traitement entre la fin de la chimiothérapie et la récurrence), mais d'autres mentionnent

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

que certaines patientes pourraient exprimer une certaine réserve considérant l'augmentation du nombre de visites requises en centre hospitalier pour le suivi et l'administration de la thérapie.

De l'avis des cliniciens consultés, il est difficile de se prononcer sur l'efficacité d'un retraitement au dostarlimab, compte tenu de l'absence de données. L'étude Ruby ne permettait pas le retraitement. Toutefois, il paraît raisonnable d'utiliser une autre immunothérapie subséquentement au dostarlimab (le pembrolizumab étant le traitement de 2<sup>e</sup> intention privilégié), mais seulement en l'absence de progression ou de récurrence de la maladie pendant le traitement au dostarlimab. Dans tous les cas, ils considèrent qu'il est préférable d'offrir un agent d'immunothérapie dès la 1<sup>re</sup> intention de traitement, plutôt que d'attendre la récurrence. En conséquence, ils privilégient la séquence dostarlimab/carboplatine/paclitaxel suivie d'une monochimiothérapie à la progression, plutôt que l'association carboplatine/paclitaxel suivie de pembrolizumab à la progression.

Finalement, les cliniciens mentionnent que d'autres médicaments en cours d'évaluation à la même intention de traitement pourraient représenter des options additionnelles. Leur remboursement éventuel rendrait le marché plus concurrentiel et mitigerait les risques de rupture d'approvisionnement.

### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

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

- Le cancer du corps utérin constitue le type de cancer gynécologique le plus répandu. Le CE représente plus de 95 % des tumeurs utérines malignes. Toutes histologies confondues, 16 à 39 % des cas de CE présentent un statut IMS-E ou dSRM, population ciblée pour l'évaluation.
- Le traitement systémique standard du CE avancé ou récidivant chez les personnes inadmissibles à une chirurgie ou à une radiothérapie curative est une association de carboplatine/paclitaxel administrée en 6 cycles. La surveillance active est de mise une fois les traitements terminés.
- Malgré les traitements actuels, il existe un besoin de traitements plus efficaces pouvant prolonger la survie, et le délai de la récurrence ou de la progression de la maladie, tout en permettant aux patientes de maintenir une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible.
- Les résultats d'efficacité et d'innocuité proviennent de la partie 1 de l'étude Ruby, essai de phase III de bonne qualité méthodologique.
- L'ajout du dostarlimab à l'association carboplatine/paclitaxel réduit le risque de progression ou de décès de 36 % dans la population totale et de 72 % dans la sous-population IMS-E/dSRM. Ces résultats sont statistiquement significatifs et jugés cliniquement significatifs par les cliniciens consultés.
- Dans la population totale, l'ajout du dostarlimab à l'association carboplatine/paclitaxel permet de prolonger la SG de 16,4 mois par rapport à l'association placebo/carboplatine/paclitaxel. La même tendance en faveur du dostarlimab semble se dégager dans la sous-population IMS-E/dSRM, avec une ampleur d'effet plus grande, mais plus incertaine que dans la population totale, considérant la nature exploratoire de l'analyse. En tenant compte des limites de cette analyse, l'INESSS juge que le gain de SG procuré par le dostarlimab dans cette sous-population est au moins équivalent à celui observé dans la population totale.
- Le maintien de l'effet au-delà de 3 ans est incertain. Des données à plus long terme sont nécessaires.

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

- Le bénéfice sur la SSP et la SG semble moins important dans certains sous-groupes de patientes, notamment chez celles atteintes d'un CE de stade III. L'interprétation des résultats est cependant limitée par la nature exploratoire de ces analyses. Bien qu'il ne soit pas possible de conclure à l'absence de bénéfice, les cliniciens consultés font valoir l'importance de bien sélectionner les patientes. Ils offriraient le traitement dostarlimab/carboplatine/paclitaxel à celles qui sont inadmissibles à une radiothérapie adjuvante, puisqu'aucune donnée comparative entre le traitement évalué et cette dernière approche n'a été répertoriée.
- Les EI observés correspondent au profil d'innocuité connu de l'immunothérapie et sont jugés acceptables par les cliniciens consultés, compte tenu des bénéfices d'efficacité. Le dostarlimab ne semble pas détériorer la qualité de vie des patientes, comparativement au placebo.
- L'efficacité d'un retraitement du CE par immunothérapie est incertaine chez les personnes qui auraient reçu le dostarlimab. Selon les cliniciens, il serait prudent d'envisager le recours au pembrolizumab en monothérapie, standard de soins actuel en 2<sup>e</sup> intention de traitement, seulement dans le cas où il n'y aurait pas eu de progression de la maladie pendant le traitement au dostarlimab.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du dostarlimab est reconnue pour le traitement du cancer de l'endomètre (CE) avancé ou récidivant associé à une instabilité microsatellitaire élevée ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (IMS-E/dSRM).

#### **Motifs de la position unanime**

- Les membres reconnaissent l'importance du besoin de santé pour le traitement du CE avancé ou récidivant, besoin qui n'est que partiellement comblé par les traitements actuels.
- Les données reposent sur une étude de bonne qualité méthodologique et dont le comparateur est adéquat, l'étude Ruby.
- Ils reconnaissent également que le dostarlimab procure des bénéfices cliniques importants sur la survie sans progression et la survie globale dans la population totale de l'étude, de même que dans la sous-population IMS-E/dSRM, population retenue par Santé Canada. Ils soulignent que bien que l'analyse de survie globale dans la sous-population IMS-E/dSRM soit exploratoire, le bénéfice observé dans le groupe dostarlimab semble très important.
- Bien qu'un traitement d'immunothérapie, le pembrolizumab, soit remboursé en 2<sup>e</sup> intention de traitement, ils mentionnent qu'il est souhaitable d'offrir le traitement le plus efficace à un plus grand nombre de personnes, et ce, dès la 1<sup>re</sup> intention de traitement.
- Selon les membres, les effets indésirables liés au dostarlimab, notamment ceux d'ordre immunologique, sont attendus et ils soulignent que les cliniciens sont déjà couramment appelés à les prendre en charge. Certains membres émettent des préoccupations quant aux 2 décès, considérés comme étant liés au dostarlimab, qui sont survenus dans la sous-population IMS-E/dSRM, mais ils sont rassurés du fait que les cliniciens consultés jugeaient difficile d'expliquer clairement le lien de causalité avec le dostarlimab.
- Les membres constatent que la qualité de vie des patientes ne semble pas affectée par l'ajout du dostarlimab à l'association carboplatine/paclitaxel.

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

- De l'avis des membres, le dostarlimab constitue une nouvelle option de traitement qui pourrait répondre à un besoin de santé chez les personnes atteintes d'un CE avancé ou récidivant.

#### JUSTESSE DU PRIX

Les coûts d'acquisition de Jemperli<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs se trouvent dans le tableau suivant.

#### Coût d'acquisition de Jemperli<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée <sup>a</sup>	Prix unitaire <sup>b</sup>	Coût d'acquisition par traitement <sup>c</sup>
<b>Dostarlimab (D)</b> Sol. Perf. I.V. Jemperli <sup>MC</sup> + <b>Chimiothérapies</b>	(D) 500 mg toutes les 3 semaines pour les cycles 1 à 6, puis 1 000 mg toutes les 6 semaines à partir du cycle 7 (jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable ou pendant un maximum de 3 ans)	(D) 10 031,08 \$/fiolle de 500 mg/10 ml  + <b>Chimiothérapies</b>	Cycles 1 à 6 : 10 092 \$ Cycles subséquents : 20 062 \$  Coût maximum : 521 984 \$
<b>COMPARATEURS</b>			
<b>Chimiothérapies</b> Carboplatine (C), Sol. Perf. I.V. Versions génériques + Paclitaxel (P), Sol. Perf. I.V. Versions génériques	(C) 5 ASC (425 mg considérant CI à 60 ml/min) toutes les 3 semaines pendant 6 cycles  (P) 175 mg/m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines pendant 6 cycles	(C) ■ \$/fiolle de 450 mg/45 ml  (P) ■ \$/fiolle de 30 mg/5 ml ■ \$/fiolle de 300 mg/50 ml	Cycles 1 à 6 : 61 \$  Coût maximum : 368 \$

ASC : Aire sous la courbe; CI : Clairance à la créatinine; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

- La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.
- Il s'agit du prix de vente soumis par le fabricant. S'il s'agit d'un médicament remboursé par les établissements de santé, les prix confidentiels sont tirés des contrats d'achat du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) (février 2024).
- Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Ce coût est calculé pour une personne de 1,72 m<sup>2</sup> de surface corporelle et inclut les pertes de médicament, le cas échéant.

#### RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'évaluation de l'efficacité de l'association dostarlimab/carboplatine/paclitaxel par l'INESSS repose sur l'examen d'une analyse coût-utilité soumise par le fabricant. Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites relevées ainsi que les résultats obtenus se retrouvent ci-dessous.

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

## Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

<b>Type d'analyse</b>	Coût-utilité, selon une approche probabiliste
<b>Population ciblée</b>	Personnes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre primitif à un stade avancé ou récidivant, associé à une IMS élevée ou à une déficience du SRM
<b>Traitements comparés</b>	Dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel comparativement à l'association carboplatine et paclitaxel seule
<b>Perspective de l'analyse retenue</b>	Sociétale
<b>Horizon temporel</b>	À vie (37 ans)
<b>Modèle et modélisation</b>	<p>Représentation adaptée du modèle de survie partitionnée utilisé</p> <p>■ Survie sans progression ■ Survie après la progression ■ Décès</p>
<b>Principales sources des données cliniques</b>	Étude RUBY (Mirza 2023) (données d'efficacité et d'utilité)
<b>Coûts considérés</b>	D'acquisition du médicament, d'administration, de suivi clinique, de gestion des effets indésirables, de fin de vie, de traitements subséquents et coûts indirects dus à la perte de productivité

IMS : Instabilité microsatellitaire; SRM : Système de réparation des mésappariements.

## Approche de l'INESSS

Dans l'analyse du fabricant, un bénéfice sur la SG est présumé en faveur de l'association dostarlimab/carboplatine/paclitaxel, par rapport à l'association carboplatine/paclitaxel dans la sous-population IMS-E-dSRM. Or, bien qu'un tel gain ait été observé comparativement à l'association carboplatine/paclitaxel dans la population totale de l'étude RUBY, celui-ci est issu d'analyses de nature exploratoire. Selon les cliniciens consultés, il est attendu que l'ampleur de l'effet de traitement dans la sous-population IMS-E/dSRM soit supérieure ou égale à celle estimée dans la population totale. Afin de traduire l'incertitude entourant l'ampleur de ce gain dans la sous-population IMS-E/dSRM, 2 scénarios ont été réalisés par l'INESSS :

- Scénario inférieur : Pour ce scénario, le gain sur la SG en faveur de l'association dostarlimab/carboplatine/paclitaxel observé dans la sous-population IMS-E/dSRM est retenu, sur la base des données observées dans l'essai RUBY (RRI de 0,32 [IC95 % 0,166 à 0,629]).
- Scénario supérieur : Pour ce scénario, étant donné la nature exploratoire des résultats de SG dans la sous-population présentant un CE IMS-E/dSRM, le gain sur la SG en faveur de l'association

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

dostarlimab/carboplatine/paclitaxel, observé dans la population totale, est retenu sur la base des données observées dans l'essai RUBY (RRI de 0,69 [IC95 % 0,54 à 0,89]).

### Principales modifications effectuées par l'INESSS

- Maintien de l'effet du traitement à long terme : Selon les cliniciens consultés, bien que les résultats cliniques soient prometteurs, il est difficile d'adhérer à l'hypothèse d'un effet soutenu du dostarlimab à son arrêt (3 ans). En raison de l'incertitude entourant l'ampleur de ce gain, une diminution progressive de son effet sur la SG est appliquée à partir de l'an 5 jusqu'à l'an 10. Après cette période, il est considéré que l'effet du traitement est non différentiel par rapport à l'association carboplatine/paclitaxel. Cette modification permet de nuancer les bénéfices attendus alors que les patientes ne sont plus traitées par le dostarlimab.
- Traitements subséquents : La répartition retenue par le fabricant, qui découle de l'étude RUBY et d'autres hypothèses, a été revue par l'INESSS afin de mieux refléter les traitements qui sont présentement utilisés en contexte réel de soins.

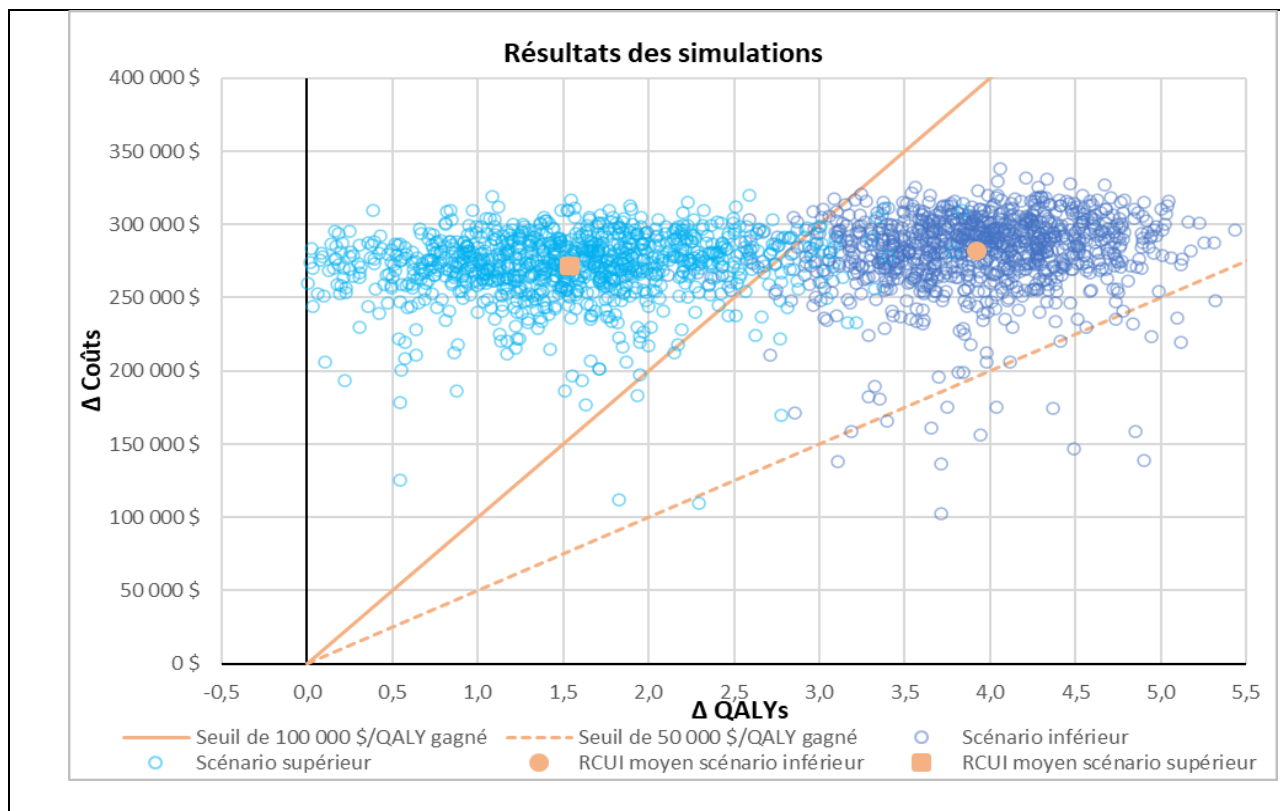
### Principales limites relevées par l'INESSS

- Traitements subséquents : Le fabricant n'a considéré dans son modèle que 1 seule intention de traitements subséquents. Toutefois, une personne dont la maladie progresse pourrait recevoir plus de 1 intention de traitements subséquents.

### Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Jemperli<sup>MC</sup> en ajout à l'association carboplatine/paclitaxel par rapport à l'association seule pour le traitement des personnes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre primitif à un stade avancé ou récidivant, associé à IMS élevée ou à une déficience du SRM

	$\Delta$ AVG	$\Delta$ QALY	$\Delta$ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
<b>FABRICANT</b>				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE <sup>a</sup>				
<b>INESSS</b>				
SCÉNARIO INFÉRIEUR <sup>a,b</sup>	4,97	3,92	281 800	71 818 <sup>c</sup>
SCÉNARIO SUPÉRIEUR <sup>a,b</sup>	1,83	1,54	271 679	176 277 <sup>c</sup>
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le coût d'acquisition du Jemperli <sup>MC</sup> doit être réduit d'au moins (respectivement pour les scénarios inférieur et supérieur) :				
50 000 \$/QALY gagné				27 et 66 %
100 000 \$/QALY gagné				0 et 41 %

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



ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; IMS : Instabilité microsatellitaire; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; SRM : Système de réparation des mésappariements.

- a Analyse probabiliste qui repose sur 1 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence du fabricant, notamment quant aux coûts des traitements subséquents et aux coûts indirects.
- c L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, selon une approche déterministe, le RCUI obtenu est de 70 214 et 181 043 \$/QALY, pour les scénarios inférieur et supérieur, respectivement.
- d La probabilité que le RCUI soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné est de 2 et 97 % pour le scénario inférieur respectivement, et de 1 et 5 % pour le scénario supérieur respectivement.

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

### Mobilisation des ressources

L'utilisation de l'association dostarlimab/carboplatine/paclitaxel nécessiterait une augmentation des ressources pour la préparation et l'administration du traitement, ainsi que pour le suivi des patientes. En effet, à l'administration du traitement, le temps de chaise est prolongé de 30 minutes lorsque le dostarlimab est ajouté à la chimiothérapie. Par ailleurs, aucun traitement d'entretien n'est actuellement administré après les 6 cycles de carboplatine/paclitaxel. De surcroît, lorsque les personnes ont terminé leur traitement de 6 cycles de chimiothérapie, elles ont des rendez-vous de suivi avec l'équipe traitante toutes les 12 semaines, selon les cliniciens consultés. Dans le cas où une personne recevrait du dostarlimab en monothérapie en traitement d'entretien, les suivis s'effectueraient plutôt toutes les 6 semaines, soit à chaque dose, et ce, pour une durée pouvant aller jusqu'à 3 ans. Somme toute, le

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

nombre de visites en clinique d'oncologie augmenterait par rapport au standard de traitement actuellement offert.

En ce qui a trait à la prise en charge des toxicités, les cliniciens sont d'avis que l'impact sur l'organisation des soins sera minime, puisque la grande majorité des EI, notamment ceux d'origine immunologique, seront pris en charge par l'équipe traitante.

### Test diagnostique compagnon

Des tests compagnons sont nécessaires pour déterminer la population admissible au dostarlimab, afin de détecter une déficience du SRM de l'ADN et pour détecter des régions d'IMS. Selon les cliniciens consultés, ces tests sont effectués par immunohistochimie sur la biopsie de toutes les personnes atteintes d'un CE, et ce, peu importe le stade. Ils mentionnent que l'accès à ces tests ne constitue pas un enjeu et qu'ils sont déjà couramment utilisés. Le délai d'obtention des résultats dépend du centre hospitalier, mais oscille autour de 7 à 14 jours, ce qui est adéquat au regard de la prise de décision.

### Analyse d'impact budgétaire

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS s'attend à ce que l'inscription du dostarlimab ait sur 3 ans une incidence supérieure à 10 M\$ sur le budget des établissements de santé. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire.

Les principales hypothèses de ces analyses ainsi que leurs résultats sont présentés ci-dessous.

### Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	91, 93 et 95
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché du dostarlimab (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	65, 80 et 80 % <sup>a</sup>
Principale provenance de ces parts de marché	Carboplatine/paclitaxel	
Intégration des personnes dans l'analyse	s. o.	Progressive
<b>COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT</b>		
Considération des traitements subséquents	Oui	Oui
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans)		
Dostarlimab/carboplatine/paclitaxel	■ \$	299 191 \$
Carboplatine/paclitaxel	■ \$	344 \$

s. o. : Sans objet.

a Représente les parts de marché attendues à la fin de l'année.

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

L'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS comprend notamment ces différences :

- Population admissible au traitement : L'INESSS retient une approche épidémiologique basée sur les données d'incidence et de prévalence. Le recours à la prévalence permet de considérer les personnes ayant reçu une chirurgie (seule, associée à la radiothérapie ou accompagnée d'une chimiothérapie) qui sont à risque de récurrence sur l'horizon de l'analyse. D'autres hypothèses portant sur la proportion annuelle de récurrences ont été appliquées dans l'estimation finale du nombre de personnes traitées sur 3 ans.
- Parts de marché : Selon les cliniciens consultés et considérant le besoin de santé à cette intention de traitement, une prise de parts de marché plus importante est attendue pour la 1<sup>re</sup> année d'analyse. L'INESSS retient une légère baisse dans l'ensemble des parts de marché du dostarlimab en tenant compte d'une croissance modérée des parts de marché à l'année 2 et 3 après son inscription.
- Traitements subséquents : La répartition des traitements subséquents retenue par le fabricant, qui découle de l'étude RUBY et d'autres hypothèses, n'est pas représentative de la pratique clinique actuelle au Québec. Celle-ci a donc été ajustée afin de mieux refléter les traitements qui sont présentement utilisés en contexte réel de soins.

Limites de l'analyse :

En l'absence de données de prévalence robustes pour le Québec dans la littérature, l'INESSS a estimé cette prévalence à partir de données d'incidence des dernières années et des risques de récurrence des stades précoces. Ces estimations du risque annuel de récurrence ne sont pas distinguées selon les traitements ou interventions antérieurs.

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

**Impacts budgétaires de l'inscription de Jemperli<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement des personnes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre primitif à un stade avancé ou récidivant, associé à une IMS élevée ou à une déficience du SRM**

Perspective du budget des établissements de santé		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	■	■	■	■
	Impact brut <sup>a</sup>	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Impact net <sup>a</sup>	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS	Nombre de personnes	58	116	160	210 <sup>b</sup>
	Impact brut <sup>a</sup>	5 568 100 \$	12 645 262 \$	19 036 139 \$	37 249 500 \$
	Impact net <sup>a</sup>	4 692 640 \$	10 676 277 \$	17 599 073 \$	32 967 990 \$
	Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur <sup>c</sup>		16 577 348 \$
			Scénario supérieur <sup>d</sup>		58 206 604 \$

IMS : Instabilité microsatellitaire; SRM : Système de réparation des mésappariements.

a Ces coûts sont présumés entièrement assumés par les établissements de santé.

b Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.

c Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en considérant que 90 % des cas de cancer de l'utérus sont de l'endomètre (au lieu de ■ %), et en tenant compte d'une diminution de la proportion de personnes ayant une IMS-E/dSRM (15,7 % au lieu de ■ %), ainsi que d'une réduction des parts de marché sur 3 ans (55, 70 et 70 %). Il est présumé que 29, 59 et 81 personnes seraient traitées sur 3 ans.

d Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une augmentation de la proportion de personnes diagnostiquées aux stades avancés/métastatiques de la maladie (17 % au lieu de ■ %), d'une augmentation de la proportion de cas diagnostiqués aux stades précoces qui récidivent (34 % au lieu de ■ %), ainsi que d'une augmentation des parts de marché sur 3 ans (75, 90 et 90 %). Il est présumé que 90, 195 et 274 personnes seraient traitées sur 3 ans.

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

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

**Valeur thérapeutique**

- L'association carboplatine/paclitaxel administrée en un total de 6 cycles, suivie de la surveillance active, constitue actuellement le standard de soins pour les personnes atteintes d'un CE avancé ou récidivant qui sont inadmissibles à une chirurgie ou à une radiothérapie curative.
- Un besoin est présent concernant des traitements plus efficaces que les traitements actuels. Ces traitements doivent pouvoir prolonger la survie et le délai de la récurrence ou de la progression de la maladie, et ce, sans nuire à la qualité de vie des patientes.
- L'ensemble des résultats d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie repose sur la partie 1 d'une étude de bonne qualité méthodologique, l'étude Ruby.
- Une réduction de 36 et 72 % du risque de progression ou de décès, en faveur du dostarlimab, a été démontrée dans la population totale et dans la sous-population IMS-E/dSRM de l'étude Ruby, respectivement. Un gain de SG statistiquement significatif a été démontré dans la population totale recevant le dostarlimab. L'analyse de SG dans la sous-population IMS-E/dSRM suggère la même tendance en faveur du dostarlimab, et d'ampleur plus grande que dans la population totale. L'INESSS juge que le gain de SG procuré par le dostarlimab dans cette sous-population est au moins

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

équivalent à celui observé dans la population totale, bien que d'ampleur plus incertaine en raison de son caractère exploratoire.

- Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer le maintien de l'effet au-delà de 3 ans.
- Le profil d'innocuité lié au dostarlimab correspond à ce qui est attendu de l'immunothérapie et est jugé acceptable, compte tenu des bénéfices d'efficacité. Par ailleurs, le dostarlimab ne semble pas détériorer la qualité de vie des patientes.
- L'efficacité d'un retraitement du CE par immunothérapie est incertaine chez les personnes qui auraient reçu le dostarlimab pour un CE avancé ou récidivant.

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

- Le prix soumis de 1 fiole de 500 mg/10 ml de dostarlimab est de 10 031 \$. Son coût d'acquisition en association avec le carboplatine et le paclitaxel est de 521 984 \$, pour une durée de traitement maximale de 3 ans. Il est supérieur à celui de l'association carboplatine/paclitaxel (368 \$ pour une durée de traitement maximale de 18 semaines).
- Une analyse coût-utilité a été retenue pour évaluer l'efficience de l'association dostarlimab/carboplatine/paclitaxel comparativement à l'association carboplatine/paclitaxel. Une approche par scénarios a été retenue en raison de l'incertitude entourant l'ampleur d'un gain de SG en faveur de l'association dostarlimab/carboplatine/paclitaxel chez les personnes atteintes du CE avancé ou récidivant, associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée :
  - Dans le scénario inférieur, comparativement à l'association carboplatine/paclitaxel, le RCUI moyen est estimé à 71 818 \$/QALY gagné. Une réduction d'au moins 27 % du coût d'acquisition du dostarlimab doit être présumée pour atteindre un RCUI de 50 000 \$/QALY gagné.
  - Dans le scénario supérieur, comparativement à l'association carboplatine/paclitaxel, le RCUI moyen est estimé 176 277 \$/QALY gagné. Pour atteindre un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, le coût d'acquisition du dostarlimab doit être réduit d'au moins 66 et 41 %, respectivement.

#### **Conséquences sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux de l'inscription du médicament**

- L'inscription du dostarlimab nécessiterait une augmentation des ressources en ce qui a trait à sa préparation et à son administration, ainsi que pour le suivi des personnes le recevant.
- Les cliniciens estiment qu'en ce qui a trait à la prise en charge des toxicités liées au dostarlimab, l'impact sur l'organisation des soins serait faible, puisqu'il n'est pas attendu que d'autres expertises que celles de l'équipe traitante soient nécessaires pour la prise en charge des EI d'ordre immunologique de bas grade (grade 1 ou 2), lesquels constituent la majorité des EI immunitaires.
- Selon les cliniciens, l'accessibilité aux tests du SRM et de l'IMS ne constitue pas un enjeu; ces tests sont d'ailleurs déjà couramment utilisés en pratique clinique.
- Des coûts d'environ 33 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription du dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement du CE avancé ou récidivant, associé à une déficience du SRM ou à une IMS élevée. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 210 personnes seraient traitées au cours de ces années.

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

### Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'inscrire Jemperli<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer de l'endomètre (CE) avancé ou récidivant, associé à une instabilité microsatellitaire élevée ou à une déficience du système de réparation des mésappariements (IMS-E/dSRM).

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

#### Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent les bénéfices cliniques de l'ajout du dostarlimab à l'association carboplatine/paclitaxel pour le traitement du CE avancé ou récidivant, et ce, sans égard à la présence d'altérations IMS-E/dSRM, notamment parce qu'il améliore la survie globale des patientes.
- De l'avis des membres, le profil d'innocuité du dostarlimab correspond à celui qui est attendu dans le cas d'autres molécules de la même classe thérapeutique. Ils soulignent que les cliniciens sont déjà familiers avec la gestion des effets indésirables liés à l'immunothérapie.
- Les membres sont conscients que l'inscription du dostarlimab entraînerait une augmentation des ressources, notamment pour la préparation et l'administration du médicament, ainsi que pour le nombre de visites médicales.
- Le dostarlimab est une nouvelle option de traitement qui pourrait répondre à un besoin de santé chez les personnes atteintes d'un CE avancé ou récidivant.
- Considérant les analyses économiques effectuées, les membres estiment que le dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel ne constitue pas une option de traitement efficiente à ce prix de vente soumis. Ce rapport défavorable entre les coûts additionnels et l'efficacité incrémentale, combiné à l'importante incidence budgétaire, justifie une atténuation du fardeau économique comme condition d'inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du dostarlimab pour le CE avancé ou récidivant constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC)**. Avril 2024. CADTH Reimbursement Recommendation, Dostarlimab (Jemperli). [En ligne]. Disponible à : <https://www.cadth.ca/fr/dostarlimab-0>.
- **Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et coll.** FIGO staging endometrial cancer : 2023. *Int J Gynecol Obstet.* 2023;162:383-94.
- **Cancer Research UK**. Uterine cancer statistics [site Web. Page consultée le 15 mars 2024] Disponible à : <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/uterine-cancer#heading-Zero>
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer**, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2023. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer 2023. Disponible à : [https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2023-statistics/2023\\_pdf\\_fr.pdf?rev=3dfb9110c2f844b3b2a0f6985bf5e71c&hash=1ADE87E5ECFECD474FD92CB6CAEC09C7&\\_gl=1\\*1w9o314\\*\\_gcl\\_au\\*MTk1MzUxMTc0Ny4xNzA5NjUwMjQ2](https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2023-statistics/2023_pdf_fr.pdf?rev=3dfb9110c2f844b3b2a0f6985bf5e71c&hash=1ADE87E5ECFECD474FD92CB6CAEC09C7&_gl=1*1w9o314*_gcl_au*MTk1MzUxMTc0Ny4xNzA5NjUwMjQ2).

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

- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
- **European Medicines Agency (EMA)**. 12 octobre 2023. Assessment report, Jemperli, International non-proprietary name: dostarlimab. [En ligne. Page consultée le 30 avril 2024] Disponible à : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jemperli-h-c-005204-ii-0023-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jemperli-h-c-005204-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
- **Evrard C, Alexandre J.** Predictive and prognostic value of microsatellite instability in gynecologic cancer (Endometrial and Ovarian). *Cancers* 2021;13(10):2434.
- **Henley JS, Miller JW, Dowling NF, et coll.** Uterine Cancer Incidence and Mortality — United States, 1999–2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2018;67(48):1333–38.
- **Jumaah AS, Al-Haddad HS, Salem MM, et coll.** Mismatch repair deficiency and clinicopathological characteristics in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Pathol Transl Med* 2021;55(3):202-11.
- **Koskas M, Amant F, Mirza M, et coll.** Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2021;155(S1):45-60.
- **Li K, Luo H, Huang L, et coll.** Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer cell international* 2020;20:16.
- **Lin H, Ding Z, Kota VG, et coll.** Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(28):46601-10.
- **Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, et coll.** Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88(3):277-81.
- **Lortet-Tieulent, J, et coll.** International Patterns and Trends in Endometrial Cancer Incidence, 1978-2013. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(4):354-61.
- **Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, et coll.** Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology* 2020:1807929.
- **Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et coll.** Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N. Engl. J. Med*. 2022;386(5):437-48.
- **Mazgani M, Le N, Hoskins PJ.** Reuse of carboplatin and paclitaxel in patients with relapsed endometrial cancer - the British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecol Oncol*. 2008;111(3):474-7.
- **Mirza M.** 26 mars 2024. Dostarlimab-based combinations in advanced endometrial cancer. *The ASCO Post*. [En ligne. Page consultée le 30 avril 2024]. Disponible à : <https://ascopost.com/news/march-2024/dostarlimab-based-combinations-in-advanced-endometrial-cancer/>.
- **Mirza M, Chase D, Slomovitz B, et coll.** Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023;388:2145-58.
- **National Cancer Institute.** Surveillance, epidemiology, and end results program: Cancer Stats Facts : uterine cancer 2023 [En ligne. Page consultée le 6 mars 2024]. Disponible à : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN clinical practice guidelines in oncology: uterine neoplasms, version 1.2024.
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN),** Uterine Neoplasms, 2022. Disponible à : [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf).
- **Pećina-Šlaus, N, Kafka A, Salamon I, et coll.** Mismatch repair pathway, genome stability and cancer. *frontiers in molecular biosciences* 2020;7:122.
- **Podzielinski I, Randall ME, Breheny PJ, et coll.** Primary radiation therapy for medically inoperable patients with clinical stage I and II endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012;124(1):36-41.
- **Powell M.** 20 mars 2024. Overall survival in patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer treated with dostarlimab plus chemotherapy in part 1 of the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/Ruby trial. *OnLive*. [En ligne. Page consultée le 30 avril 2024]. Disponible à : <https://www.onclive.com/view/overall-survival-in-patients-with-primary-advanced-or-recurrent-endometrial-cancer-treated-with-dostarlimab-plus-chemotherapy-in-part-1-of-the-engot-en6-nsgo-gog-3031-ruby-trial>.

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

- **Powell MA, Auranen A, Willmott L, et coll.** Overall survival in patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer treated with dostarlimab plus chemotherapy in Part 1 of the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial. Affiche présentée au congrès de l'Annual Meeting on Women's Cancer 16 au 18 mars 2024; San Diego, États-Unis.
- **Santoro A, Angelico G, Travaglino A, et coll.** New pathological and clinical insights in endometrial cancer in view of the updated ESGO/ESTRO/ESP guidelines. *Cancers* 2021;13(11):2623.
- **Société canadienne du cancer.** Cancer de l'utérus [En ligne. Page consulté le 3 mars 2024]. 2021; Disponible à : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/uterine/what-is-uterine-cancer>, <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/uterine/what-is-uterine-cancer/cancerous-tumours>, <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/uterine/risks> et <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/uterine/prognosis-and-survival/survival-statistics>.
- **Société canadienne du cancer.** Qu'est-ce que le cancer de l'utérus? [En ligne. Page consultée le 3 mars 2024]. Disponible à : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/uterine/what-is-uterine-cancer>.
- **Statistiques du Registre québécois du cancer.** Québec (Québec) : mise à jour le 23 avril 2024. [En ligne. Page consultée le 29 avril 2024] Disponible à : <https://www.quebec.ca/sante/systeme-et-services-de-sante/organisation-des-services/donnees-systeme-sante-quebécois-services/donnees-cancer>.
- **Tung J, Huang HJ, Lai CH.** Adjuvant and post-surgical treatment in endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022;78:52-63.
- **Van der Steen-Banasik E, Christianes M, Shash E, et coll.** Systemic review: Radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. *Eur J Cancer* 2016;65:172-81.
- **Zhao P, Li L, Jiang X, et coll.** Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *Journal of hematology & oncology* 2019;12(1):54.

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

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

**MYALEPTA<sup>MC</sup>**

**Lipodystrophie**

**Avis transmis au ministre en juin 2024**

**Marque de commerce :** Myalepta

**Dénomination commune :** Métréleptine

**Fabricant :** Medison

**Forme :** Poudre pour solution injectable par voie sous-cutanée

**Teneurs :** 3 mg, 5,8 mg et 11,3 mg

## **Refus d'inscription**

---

### **RECOMMANDATION**

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Myalepta<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la lipodystrophie généralisée congénitale ou acquise et de la lipodystrophie partielle familiale ou acquise, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

## **Évaluation**

*L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'endocrinologues spécialisés en maladies métaboliques et d'un pédiatre généticien, dont la pratique est axée notamment sur le traitement des lipodystrophies, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'équipe-projet et le CDP – Remboursement et accès.*

### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

La métréleptine est un analogue de la leptine humaine recombinante. Ce médicament reproduit les effets physiologiques de la leptine en se liant au récepteur de la leptine humaine (ObR) qu'elle active.

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

L'ObR appartient à la famille de récepteurs des cytokines de classe I qui émet des signaux par la voie de transduction janus kinases JAK/STAT. Ce produit s'administre par voie sous-cutanée (S.C), 1 fois par jour à une dose établie en fonction du poids corporel et du sexe. Cette dose peut être ajustée selon la réponse clinique jusqu'à une dose maximale quotidienne de 10 mg. La métréleptine est indiquée « en complément d'un régime alimentaire comme traitement substitutif pour traiter les complications associées à un déficit en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie :

- présentant une lipodystrophie généralisée congénitale (syndrome de Berardinelli-Seip) ou acquise (syndrome de Lawrence) confirmée chez les adultes ou les enfants âgés de 2 ans et plus;
- présentant une lipodystrophie partielle familiale ou acquise (syndrome de Barraquer-Simons) confirmée chez les adultes ou les enfants âgés de 12 ans et plus atteints d'une maladie métabolique importante et persistante chez qui les traitements standards n'ont pas permis d'obtenir une maîtrise métabolique suffisante ».

### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de Myalepta<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC).

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

Les LD sont un groupe hétérogène rare de troubles congénitaux ou acquis caractérisés par une absence généralisée (LG) ou partielle (LP) de tissu adipeux. Elles sont classées en 4 sous-types selon l'importance du déficit adipeux et le caractère congénital ou acquis de la maladie. On distingue ainsi les lipodystrophies généralisées l'une étant congénitale (syndrome de Berardinelli-Seip) et l'autre, acquise (syndrome de Lawrence), ainsi que les lipodystrophies partielles, l'une étant familiale (type Dunningan ou Kobberling) et l'autre, acquise (syndrome de Barraquer-Simons). La prévalence estimée varie de 0,23 à 0,96 cas par million pour la LG et de 1,67 à 2,84 cas par million pour la LP (Chiquette 2017).

La capacité réduite du tissu adipeux des patients atteints de LD fait que le stockage des lipides est exacerbé dans le tissu adipeux résiduel et se produit de façon ectopique au niveau de divers tissus et organes, notamment le foie, le cœur, le pancréas et les muscles squelettiques. Cela entraîne des troubles métaboliques précoces comme la résistance à l'insuline, le diabète et l'hypertriglycéridémie (Brown 2016) à l'origine de complications cardiovasculaires, hépatiques (stéatose, cirrhose) et pancréatiques, qui s'ajoutent aux complications macro et microvasculaires du diabète. Le déficit en leptine associé au LD s'accompagne d'une sensation de faim conduisant à un apport calorique excessif, qui aggrave les anomalies métaboliques.

Bien que le fardeau de morbidité dépende du type de LD, de l'ampleur de la perte de graisse, de l'âge et du sexe, les symptômes surviennent précocement au cours de l'enfance ou de l'adolescence (Brown 2016). Les données d'une cohorte de 230 patients atteints de LD (31 % LG et 53 % LP) montrent qu'en l'absence de traitement par la métréleptine, l'âge moyen au décès est de 33,8 ± 17 ans pour les patients atteints de LG, et plus précoce que chez ceux atteints de LP, dont l'âge moyen au décès est de 52,9 ± 14,7 ans (Akinci 2019). Les principales causes de décès sont les maladies cardiaques (cardiomyopathie, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde), les maladies hépatiques (insuffisance hépatique, hémorragies gastro-intestinales), l'insuffisance rénale, la pancréatite aiguë et la septicémie

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

(Akinci). Les complications des LD et leur anticipation, l'hyperphagie et les douleurs musculaires s'accompagnent également d'un fardeau important sur les plans émotionnel, psychologique et physique qui est à l'origine d'une détérioration considérable de la qualité de vie des patients (Mainieri 2022, Tanaka 2021, Araujo-Vilar 2019, Brown 2016).

Les LD sont encore méconnues et sous-diagnostiquées en raison de leur rareté et de leur hétérogénéité. Les lignes directrices consensuelles internationales (*Multisociety practice, Japan Endocrine Society*) n'émettent aucune recommandation quant au seuil de taux de leptine sérique permettant d'établir ou d'exclure un diagnostic de LD (Brown 2016; Tanaka 2021). Il n'existe donc pas de critères diagnostiques fermes pour cette maladie, le diagnostic étant basé sur les antécédents cliniques, l'examen physique, l'évaluation de la composition corporelle et de l'état métabolique. Les tests génétiques peuvent être utiles pour déterminer le type de LD dans les formes congénitales et familiales. Cependant, les variants pathogènes à l'origine de certains types de LD ne sont pas encore identifiés (Araujo-Vilar 2019).

Il n'existe pas de traitement pouvant reconstituer le tissu adipeux et corriger l'absence de tissu adipeux. La prise en charge est multidisciplinaire et fait appel, notamment à des endocrinologues spécialisés en maladies métaboliques, des médecins généticiens, des nutritionnistes et des infirmières. Elle vise à prévenir et à traiter les complications métaboliques et les comorbidités cardiovasculaires éventuelles, notamment par le contrôle des taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) et de triglycérides (TG). Des modifications du mode de vie incluant un régime alimentaire faible en gras adapté aux besoins des patients et l'exercice physique constituent la pierre angulaire du traitement; toutefois, elles sont rarement suffisantes. L'hyperphagie induite par le déficit en leptine peut rendre difficile la bonne observance de ce régime et aggrave les troubles métaboliques. Les douleurs musculaires, la fatigue et la détresse psychologique rendent l'exercice physique difficile. Les traitements standards utilisés incluent des médicaments antihyperglycémiant, de l'insuline, des hypolipémiants et des antihypertenseurs. Ces traitements n'ont toutefois aucun effet sur l'hyperphagie, ce qui rend difficile le maintien d'une diète adéquate et exacerbe les dépôts de graisse ectopiques. La chirurgie esthétique et le soutien psychologique peuvent améliorer le bien-être de certains patients (Brown 2016; Tanaka 2021).

### **Besoin de santé**

Il n'existe pas de traitement ciblant la physiopathologie de la LD. Outre la modification du régime alimentaire et la pratique d'exercice physique, les traitements actuels visent uniquement à prendre en charge des complications métaboliques de la maladie. Ces traitements s'avèrent toutefois peu efficaces (en LG) ou insuffisants à long terme (LP) pour prévenir les complications graves associées à des taux élevés HbA<sub>1c</sub> et de TG et réduire le risque de décès prématurés. En conséquence, il existe un besoin important de traitements efficaces et bien tolérés prévenant ou diminuant les complications des LD et améliorant la qualité de vie des patients; ce besoin est considérable chez ceux atteints de LG.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, les études NIH 991265/20010769 (Brown 2018; Oral 2019) et FHA101 (Ajluni 2016) sont retenues pour l'évaluation. De plus, l'INESSS a apprécié 2 comparaisons indirectes, dont 1 publiée (Cook 2021), soumises par le fabricant.

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

### Étude NIH 991265/20010769

Il s'agit d'une étude de phase II/III monocentrique, non comparative et menée par des chercheurs du National Institutes of Health (NIH), qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la métréleptine, en ajout aux traitements pharmacologiques standards tels que les antihyperglycémiant, l'insuline, les hypolipémiants et les antihypertenseurs. Elle intègre les données de 2 essais connexes, dont 1 étude pilote à doses croissantes de courte durée (NIH991265) et 1 étude dont le recrutement s'est écoulé sur une période de 14 ans (NIH20010769). Elle a été réalisée sur 107 patients ayant eu un diagnostic de LD, dont 66 étaient atteints de LG et 41 de LP. Pour être admis, les participants devaient présenter au moins 1 des anomalies métaboliques suivantes :

- Un diabète sucré;
- Une hyperinsulinémie (concentration d'insuline à jeun > 30 µU/ml);
- Un taux de TG à jeun > 2,26 mmol/l ou de TG postprandiales > 5,65 mmol/l.

Les patients devaient également présenter un déficit en leptine défini selon des valeurs seuils ayant fait l'objet de plusieurs amendements du protocole. Les patients infectés par le VIH, ceux ayant une maladie infectieuse du foie et les femmes enceintes ne pouvaient être inclus dans l'essai. L'optimisation des doses des traitements standards durant l'essai n'était pas exigée.

La métréleptine était administrée par injection S.C., 1 ou 2 fois par jour (en 2 doses égales) aux doses quotidiennes de 0,01 à 0,08 mg/kg (NIH991265) et de 0,06 à 0,24 mg/kg (NIH20010769). Les doses étaient basées sur le poids corporel initial, l'âge et le sexe du patient, et ajustées par l'investigateur en fonction du contrôle métabolique. Le traitement à l'étude était cessé en l'absence d'amélioration de la glycémie ou des taux de TG après 12 mois.

Les coparamètres d'évaluation principaux, tous 2 évalués à 12 mois par rapport aux valeurs de départ, sont la variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> et le pourcentage de variation des taux de TG sérique à jeun. Les paramètres secondaires, tous évalués à 12 mois, sont la variation du taux de glucose plasmatique à jeun par rapport à la valeur initiale, la variation du volume du foie par rapport au volume de départ ainsi que la proportion de patients ayant atteint une ampleur de réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> ≥ 1 %, ≥ 1,5 % et ≥ 2 % ou ≥ 30 %, ≥ 35 % ou ≥ 40 % des taux de TG sériques à jeun. L'analyse statistique des coparamètres principaux et des paramètres d'évaluation secondaires est de nature descriptive. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

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

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude NIH 991265/20010769 (Brown 2018, Oral 2019)

Paramètres d'évaluation <sup>c</sup>	Métréleptine (0,01 à 0,24 mg/kg/jour)		
	Lipodystrophie généralisée	Lipodystrophie partielle	
	Population totale (n = 62)	Sous-groupe LP <sup>d</sup> (n = 30)	Population totale (n = 40)
Taux d'HbA1c (%)			
Valeur initiale moyenne	8,6	8,7	7,9
Valeur moyenne à 12 mois	(n = 59) 6,4	(n = 28) 7,9	(n = 37) 7,4
Variation moyenne à 12 mois <sup>a</sup> (IC95 %)	-2,2 (-2,7 à -1,6)	-0,9 (-1,4 à -0,4)	-0,6 (-1,0 à -0,2)
Valeur p	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,005
Taux de TG à jeun (mmol/l)			
Valeur initiale moyenne	14,7	15,2/15,7	12,2/12,5
Valeur moyenne à 12 mois	(n = 58) 4,5	(n = 28/27 <sup>f</sup> ) 7,2/6,0	(n = 37/36 <sup>f</sup> ) 6,3/5,4
Variation moyenne à 12 mois (%) <sup>a</sup> (IC95 %)	n = 57 -32,1 (-51,0 à -13,2)	+5,7 (-83,5 à 94,9)/ -37,4 (-49,6 à -25,2) <sup>f</sup>	+11,3 (-55,8 à 78,4)/ -20,8 (-37,1 à -4,6) <sup>f</sup>
Valeur p	p = 0,001	p = 0,897 <sup>b</sup> / p < 0,001 <sup>f</sup>	p = 0,734 <sup>b</sup> / p = 0,013 <sup>f</sup>
Taux de glucose plasmatique à jeun (mmol/l) <sup>e</sup>			
Valeur initiale moyenne	10,2	10,0	8,8
Valeur moyenne à 12 mois	(n = 59) 7,0	(n = 28) 8,1	(n = 37) 7,5
Variation moyenne à 12 mois <sup>a</sup> (IC95 %)	-3,0 (-4,2 à -1,7)	-1,8 (-2,9 à -0,7)	-1,2 (-2,1 à -0,3)
Valeur p	p < 0,001	p = 0,003	p = 0,012

HbA1c : Hémoglobine glyquée; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; LP : Lipodystrophie partielle; mmol/l : Millimoles par litres; TG : Triglycérides.

a Différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.

b Résultat non statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,05.

c Pour la population en intention de traiter modifiée, soit le Full Analysis Set (FAS), Imputation des données par méthode *last observation carried forward* (LOCF), inclut des données obtenues à au moins 6 mois (180 jours) après la mesure initiale.

d Sous-groupe de patients atteints de LP ayant un taux initial d'HbA1c  $\geq$  6,5 % ou de TG  $\geq$  5,65 mmol/l.

e Paramètre exploratoire : l'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses.

f Résultats d'analyse *ad hoc* prenant en compte l'exclusion d'un patient en raison d'une augmentation > 1000 % du taux de TG à 12 mois due à son inobservance de la métréleptine 2 jours avant l'évaluation.

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

- Cette étude est de faible qualité méthodologique. En l'absence de groupe témoin et parce que l'optimisation des traitements standards n'était pas exigée durant l'essai, la mesure dans laquelle les effets observés sont attribuables à la métréleptine est difficile à déterminer, ce qui limite l'interprétation des résultats. Cela est exacerbé par le fait que la diète et l'activité physique n'ont pas été documentées.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des patients, de leurs proches aidants et des investigateurs, ce qui a pu influencer les résultats des paramètres subjectifs tels que l'innocuité. Toutefois, compte tenu du caractère objectif des coparamètres principaux (taux d'HbA1c et de TG à jeun), le devis ouvert est jugé acceptable.
- Les risques de biais de détection et d'attrition sont considérés comme importants, en raison de la proportion élevée de données manquantes à 12 mois.

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

- Le nombre de patients est faible (n = 107), mais acceptable selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable et considérant la rareté de la maladie. De plus, les 4 sous-types de LD sont représentés. Bien que des déviations majeures du protocole soient survenues chez un nombre non négligeable de patients (24 à 26 % selon les sous-groupes considérés), celles-ci sont peu susceptibles d'influencer les résultats.
- Les coparamètres principaux et secondaires d'évaluation sont pertinents, puisqu'il s'agit de mesures objectives utilisées en pratique pour évaluer les complications métaboliques des LD. Le taux de TG sert surtout à apprécier le risque pancréatite, mais fluctue toutefois de façon importante selon les conditions de dosage, les habitudes alimentaires, l'activité physique et le contrôle glycémique chez les diabétiques. Toutefois, la qualité de vie ou l'évolution des symptômes (douleurs musculaires, fatigue, hyperphagie), la morbidité et la mortalité à long terme n'ont pas été évaluées.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les 2 paramètres coprincipaux. Les analyses portant sur les autres paramètres sont exploratoires.
- La durée du suivi est acceptable pour mesurer les variations des taux d'HbA1c et de TG à jeun ainsi que l'innocuité à court terme, mais l'évaluation de l'innocuité à long terme et de l'effet du traitement sur la mortalité et la qualité de vie à long terme aurait été souhaitable compte tenu du caractère progressif de la maladie.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats. Puisque l'ampleur de l'effet du traitement sur la cohorte de patients LP n'était pas aussi importante que celle qui était attendue dans la cohorte LG, 1 sous-groupe de patients LP (n = 31) présentant un taux d'HbA1c  $\geq 6,5$  % ou TG  $\geq 5,65$  mmol/l, lequel correspond à la population de l'indication de Santé Canada en LP, a été sélectionné à la suite d'une analyse *post hoc*.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient presque exclusivement des femmes (77, 98, 97 %), d'un âge médian de 15, 34 et 38 ans dans les cohortes de patients LG et LP et le sous-groupe LP, respectivement. Environ 68 % des patients de la cohorte LG étaient âgés de moins de 18 ans. La majorité des participants présentaient une LG congénitale (68 %) ou une LP familiale (85 %). Le taux médian de leptine était de 1,0 ng/ml dans la cohorte LG et de 5,9 ng/ml dans la cohorte LP et le sous-groupe LP. Les patients de la cohorte LG et du sous-groupe LP avaient des antécédents de diabète (70 et 84 %) et d'hypertriglycéridémie (71 et 94 %). Presque tous recevaient un antidiabétique (80 % cohorte LG et 97 % du sous-groupe LP) et un traitement hypolipémiant (52, 84 %), respectivement.
- La métréleptine est utilisée en ajout aux traitements standards pour la prise en charge du diabète et de l'hypertriglycéridémie, ce qui est conforme à ce qui serait fait en pratique. Toutefois, les traitements reçus dans l'étude ne sont pas représentatifs de la pratique courante, en raison de l'évolution, depuis la période 2000-2014, des standards de soins qui incluent désormais les inhibiteurs du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et les analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1). De plus, de l'avis des cliniciens consultés, les données ne permettent pas de confirmer que les traitements étaient optimisés en début et en cours d'étude, ce qui est susceptible d'avoir influencé l'effet du traitement.
- Selon les cliniciens consultés, la population LG semble comparable à celle qui serait traitée au Québec, mais la population LP le serait moins, puisque la définition de maladie métabolique importante et persistante choisie par les investigateurs pour l'inclusion de ces patients requerrait

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

des seuils d'HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5 % et de TG ≥ 5,65 mmol/l. Or, les seuils choisis sont jugés peu discriminants par les cliniciens consultés. Selon eux, des taux d'HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5 % et de TG ≥ 10 mmol/l malgré l'utilisation des traitements standards à des doses optimisées correspondraient davantage à une maladie métabolique importante et persistante. Ils soulignent également la surreprésentation des patients caucasiens et de sexe féminin dans la population LP.

- Faute de comparateur, l'efficacité relative de la métréleptine en ajout aux traitements standards par rapport aux traitements standards seuls ne peut être évaluée. Les cliniciens jugent cependant qu'un devis sans comparateur est acceptable en raison de la rareté et la sévérité de la LD.

### *Efficacité*

#### *Patients atteints de LG*

Les résultats montrent que la métréleptine en ajout aux traitements standards réduit de façon statistiquement significative les taux d'HbA<sub>1c</sub> et de TG sériques à jeun, avec des variations moyennes par rapport aux valeurs initiales de -2,2 et -32,1 %, respectivement.

En ce qui a trait aux paramètres secondaires exploratoires, notamment la variation moyenne du taux de glucose plasmatique à jeun, les résultats à 12 mois révèlent une réduction moyenne comparable à celle de l'analyse principale. Après 12 mois de traitement, 80 % des patients avaient une diminution ≥ 1 % de l'HbA<sub>1c</sub> ou ≥ 30 % des TG à jeun, et 66 %, une diminution ≥ 2 % de l'HbA<sub>1c</sub> ou ≥ 40 % des TG à jeun. Par ailleurs, des réductions du volume du foie sont observées chez ■ des 21 patients dont les données hépatiques étaient disponibles au départ. En outre, 16 patients des 39 (41 %) qui recevaient de l'insuline à leur inclusion dans l'étude ont pu la cesser durant le traitement par la métréleptine; 22 et 24 % des patients ont également pu interrompre les traitements antihyperglycémiant et hypolipémiant après avoir commencé la métréleptine, respectivement.

Les résultats d'efficacité semblent globalement se maintenir jusqu'à 36 mois, avec une variation moyenne des taux d'HbA<sub>1c</sub> et de taux TG de -1,5 et -40,6 %. Cependant, la nature exploratoire de l'analyse et la diminution importante du nombre de patients suivis au fil du temps (n = 17) limitent grandement leur interprétation.

#### *Patients atteints de LP (population totale) et sous-groupe LP (avec un taux d'HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5 % ou TG ≥ 5,65 mmol/l – population LP ciblée par l'indication de Santé Canada)*

Les résultats montrent que la métréleptine réduit de façon statistiquement significative le taux d'HbA<sub>1c</sub>, avec une diminution moyenne à 12 mois par rapport à la valeur initiale de -0,6 %. La variation du taux des TG par rapport à leur valeur initiale (+11,3 %) n'est pas statistiquement significative. Les résultats de l'analyse *ad hoc* excluant les données d'un patient ayant présenté des données aberrantes indiquent une réduction du taux de TG de 20,8 % après 12 mois. L'ampleur d'effet semble plus importante, avec des réductions moyennes des taux d'HbA<sub>1c</sub> et de TG de 0,9 et 37,4 %, chez les patients du sous-groupe LP; la portée de ces résultats est limitée par la nature exploratoire de l'analyse et la définition *a posteriori* de ce sous-groupe.

Pour ce qui concerne les paramètres secondaires, la variation moyenne du taux de glucose plasmatique à jeun à 12 mois est comparable à celle de l'analyse principale, autant dans la cohorte LP que dans le sous-groupe LP. Après 12 mois de traitement, 32 % des patients de la cohorte LP et 43 % du sous-groupe LP avaient atteint une diminution ≥ 2 % de l'HbA<sub>1c</sub> ou ≥ 40 % des TG à jeun.

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

Aucun des 17 patients du sous-groupe LP n'a pu cesser son traitement à base d'insuline et 2 patients ont pu interrompre leur traitement antihyperglycémiant ou hypolipémiant après l'instauration de la métréleptine.

Des résultats à 36 mois indiquent une variation moyenne des taux d'HbA<sub>1c</sub> et de TG de (-0,6 et +4,4 %) pour la cohorte LP et de -1,0 et -13,7 % pour les patients du sous-groupe LP. Ces analyses demeurent toutefois de nature exploratoire et doivent être interprétées avec prudence, notamment en raison du faible nombre de sujets inclus, qui a diminué au cours de l'étude.

#### *Données pédiatriques*

Les données portant sur les 5 enfants atteints de LG de moins de 6 ans montrent une augmentation de 0,2 % de leur taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport à la valeur de base, qui était toutefois normale (5,7 %) et une diminution des taux de TG de 10,5 %. Des réductions respectives de 1,1 et de 14,1 % du taux d'HbA<sub>1c</sub> et de TG ont été observées chez les 11 patients âgés de 6 à 11 ans. Chez les 5 patients âgés de 12 à 17 ans atteints de LP, les résultats à 12 mois indiquent des diminutions respectives du taux d'HbA<sub>1c</sub> et TG de 0,6 et de 50,6 %.

#### *Innocuité*

Durant l'étude, la proportion de patients qui ont signalé au moins 1 événement indésirable pendant le traitement était de 89 % chez ceux atteints de LG et de 85 % chez ceux souffrant de LP; la plupart étaient d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents dans la cohorte de patients atteints de LG étaient la perte de poids (26 %), les douleurs abdominales (17 %), l'hypoglycémie (15 %) et les maux de tête (12 %). La diminution de l'appétit, effet recherché chez les patients atteints de LD, a été rapportée comme effet indésirable par 12 % des patients atteints de LG. Chez les patients atteints de LP, l'hypoglycémie (17 %), les douleurs abdominales (15 %) et les nausées (15 %) sont le plus fréquemment rapportés. La majorité des effets indésirables graves ont été jugés non liés au traitement.

Les effets indésirables ont mené à l'arrêt du traitement chez 8 et 2 % des patients LG et LP. Il y a eu 4 décès durant l'étude, dont 3 dans le groupe de patients atteints de LG et 1 dans celui des patients atteints de LP; tous ont été considérés comme non liés au traitement. Les causes des décès chez les patients de la cohorte LG sont l'insuffisance rénale, l'arrêt cardiaque (en raison d'une pancréatite et d'un choc septique) et l'insuffisance hépatique chronique alors que chez le patient atteint de LP, une encéphalopathie hypoxo-ischémique a entraîné le décès.

Parmi les événements indésirables d'intérêt, des réactions d'hypersensibilité, des hypoglycémies, des néoplasmes (en particulier les lymphomes à cellules T), des pancréatites aiguës, des réactions au site d'injection, des troubles auto-immuns et des infections graves ont été rapportés. La métréleptine s'est également révélée immunogène. À ce jour, on ne sait pas si la formation d'anticorps neutralisants pourrait être liée à la survenue d'infections graves ou à une perte d'efficacité du traitement. Il convient de noter que la monographie de produit de la métréleptine contient des mises en garde et des précautions importantes quant au développement possible d'anticorps neutralisants et au signalement de cas de lymphome à cellules T chez des patients atteints de lipodystrophie généralisée acquise, traités ou non par la métréleptine.

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

### Étude FHA101

Il s'agit d'un essai de phase II/III, multicentrique, à devis ouvert et sans comparateur. Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance à long terme de la métréleptine chez des patients atteints de LD. D'une durée moyenne de 21,3 mois, l'étude a été réalisée sur 41 patients de 5 ans et plus atteints de LD, dont 9 patients atteints de LG et 32 de LP avec au moins 1 des anomalies métaboliques suivantes : le diabète ( $HbA_{1c} > 6,5 \%$ ) ou l'hypertriglycémie ( $TG > 2,26 \text{ mmol/l}$ ). Un faible taux de leptine n'était pas requis pour être inclus dans l'essai. La métréleptine était administrée par injection S.C. 1 fois par jour à la dose basée sur le poids corporel initial et qui variait selon l'âge et le sexe. Après un suivi de 12 mois, les résultats montrent des réductions des taux d' $HbA_{1c}$  et des TG (-1,2 et -26,9 %) dans le groupe de patients atteints de LG ( $n = 5$ ) et de (-0,8 et -8,5 %) dans le sous-groupe de patients LP ( $n = 7$ ). Bien que ces résultats n'aient pas atteint le seuil de signification statistique, leur ampleur est cohérente avec celle des effets observés dans l'étude NIH. Le faible nombre de patients inclus, le taux d'abandons élevé (59 %) et la grande variabilité des résultats entre les patients empêchent l'interprétation de ces résultats.

### Comparaison indirecte

Les médicaments actuellement offerts ne ciblent pas la physiopathologie sous-jacente de la LD; ils sont utilisés pour améliorer ou traiter les complications métaboliques. En l'absence de comparateur direct ciblant le déficit en leptine, le fabricant a soumis 2 comparaisons indirectes, dont 1 publiée (Cook 2021). La comparaison non publiée compare l'efficacité de la métréleptine en association ou non avec les traitements standards par rapport aux standards de soins seuls, dans une cohorte de patients atteints de LD (c.-à-d. cohorte historique). Les critères d'inclusion et d'exclusion d'intérêt, les traitements concomitants et les standards de soins reçus dans la cohorte historique ne sont pas spécifiés. De plus, les résultats des principaux paramètres d'efficacité évalués à 12 mois dans cette dernière portent sur les données de 9 % des patients pour le taux d' $HbA_{1c}$  et de 18 % d'entre eux pour celui de TG. Par conséquent, cette analyse non publiée ne permettant pas de conclure sur les résultats, elle n'est pas retenue.

La comparaison publiée (Cook) est une comparaison indirecte ajustée par appariement, visant à évaluer l'effet de la métréleptine sur le risque de décès et le délai de survenue d'un décès, par rapport à une cohorte de patients ne l'ayant jamais reçue. Les données cliniques concernant les patients traités à la métréleptine (groupe de traitement) ont été obtenues à partir des données rétrospectives des dossiers médicaux de 112 patients, dont 105 provenaient de l'étude NIH et 7, de l'étude NCT01778556. Celles des patients naïfs à la métréleptine ont été obtenues à partir des données d'une cohorte historique, provenant de dossiers médicaux de 230 patients naïfs à la métréleptine.

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

- L'analyse porte sur 2 études de faible qualité méthodologique (devis rétrospectif, données observationnelles à partir de dossiers médicaux). Leurs périodes d'observation et critères d'inclusion et d'exclusion différaient de façon importante et des caractéristiques de base telles que l'ethnicité, le taux d' $HbA_{1c}$  et le taux de TG, sont manquantes chez environ 50 % des patients de la cohorte historique. Les patients recrutés dans l'étude NIH présentaient des complications de la LD plus graves, comme indiqué par la proportion de patients ayant un taux d' $HbA_{1c} \geq 6,5 \%$  et une altération de la fonction d'organes plus importantes que ceux qui n'étaient pas traités (cohorte historique). Par ailleurs, les données sur les traitements concomitants reçus par les patients de la

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

cohorte historique sont limitées; elles n'étaient disponibles que pour 89 patients sur 230 (39 %), ce qui accroît l'incertitude quant à la comparabilité de ces 2 populations.

- Les 103 patients traités à la métréleptine (groupe de traitement) ont été appariés à 103 patients naïfs à la métréleptine (cohorte historique).
- Les covariables utilisées dans le processus d'appariement sont l'âge, le sexe, le type de LD (LG ou LP), le nombre d'anomalies au niveau des organes (cœur, foie ou reins) ainsi que la présence ou non d'antécédents de taux d'HbA1c > 6,5 %. Ces variables sont des facteurs pronostics et des modificateurs d'effet pertinents. La proportion des patients ayant des antécédents de pancréatite est toutefois très variable entre les groupes; les antécédents de pancréatite auraient donc dû être inclus parmi les variables appariées puisque c'est un facteur influençant le pronostic.
- Après appariement, la taille d'échantillon de la cohorte historique s'est considérablement réduite, soit de ■ %. Cette attrition importante découle de la grande hétérogénéité entre les cohortes des études évaluées et augmente le niveau d'incertitude des conclusions qui peuvent en être tirées.
- Les paramètres évalués sont le risque de décès et le délai de survenue d'un décès. Ils sont cliniquement pertinents, en raison du risque de mortalité accru auquel les complications métaboliques des LD exposent les patients. La qualité de vie n'a pas été évaluée.
- Les différences de risque de décès entre la cohorte de patients traités à la métréleptine et la cohorte historique de patients naïfs ont été estimées selon un modèle à risques proportionnels de Cox. L'estimation du délai moyen jusqu'au décès est basée sur des courbes de Kaplan–Meier. Des analyses de sensibilité ont été effectuées.

Les résultats suggèrent que les patients de la cohorte traitée à la métréleptine (LG et LP non différencié) présentent un risque de mortalité plus faible que ceux de la cohorte historique. Les limites importantes relevées les rendent toutefois empreints d'une grande incertitude et compromettent la capacité à conclure quant à l'effet de la métréleptine sur la mortalité.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation de la métréleptine, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

### **Perspective du clinicien**

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

### Population cible et diagnostic

Les cliniciens ont confirmé que les LD sont un groupe hétérogène rare de troubles congénitaux ou acquis et que leur prévalence et leur incidence au Québec sont incertaines. Ils ont souligné que l'accumulation de graisse ectopique entraîne des troubles métaboliques comme le syndrome des ovaires polykystiques, l'obésité et l'hypertension, en plus du diabète et de l'hypertriglycéridémie, troubles qui ont un impact important sur le pronostic. Les LD sont encore méconnues; les LP sont plus difficiles à diagnostiquer en raison de leur présentation clinique moins franche. Les cliniciens conviennent qu'il n'existe pas de critères diagnostiques fermes pour les LD, le diagnostic reposant principalement sur l'examen clinique en pratique. Les cas de LG sont mieux repérés en raison de leur présentation clinique évidente dès la naissance ou l'enfance. Les cas de LP pourraient être mal diagnostiqués et passer pour un syndrome métabolique avec une obésité plus androgénique et une répartition du poids différente. Les tests

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

généétiques peuvent être utiles pour déterminer le type de LD dans les formes congénitales et familiales. Cependant, les variants pathogènes à l'origine de certains types de LD ne sont pas encore identifiés. Selon les cliniciens, les tests génétiques ne sont pas indispensables au diagnostic; ils sont utiles pour le conseil génétique familial et pour approfondir les connaissances sur les variants pathogènes. Par ailleurs, les cliniciens ont souligné que le dosage de la leptine n'est pas utilisé en clinique. La sécrétion de cette dernière varie selon la quantité de tissu adipeux résiduel; il est donc difficile de déterminer des valeurs seuils. Les lignes directrices portant sur le diagnostic et la prise en charge des LD ne fournissent d'ailleurs aucune recommandation à cet égard.

#### Prise en charge et besoin de santé

Aucun traitement ne peut reconstituer le tissu adipeux ni corriger la lipoatrophie. Selon les cliniciens consultés, la prise en charge des patients atteints de LD repose actuellement sur le traitement des complications de la maladie, notamment le diabète, l'hypertension et les dyslipidémies. Les médicaments utilisés incluent les antihyperglycémiques, l'insuline, les hypolipémiants et les antihypertenseurs. Les cliniciens soulignent que des doses très élevées d'insuline (des centaines d'unités par jour) sont requises chez des patients atteints de LG, ce qui est très invalidant pour ces patients. La plupart des personnes atteintes de LG obtiennent un contrôle métabolique insuffisant malgré les traitements offerts, ce qui les expose à des complications graves menant à un décès prématuré. Le contrôle métabolique des patients atteints de LP est plus hétérogène selon la quantité de tissu adipeux, mais demeure difficile à maintenir au fil du temps. Les cliniciens estiment qu'il y a un besoin de nouveaux traitements efficaces, sécuritaires et procurant des bénéfices durables chez des patients atteints de LD dont la maladie n'est pas contrôlée adéquatement par les traitements standards. Ces thérapies doivent prévenir et diminuer les complications associées au déficit en leptine et améliorer la qualité de vie des sujets atteints.

#### Appréciation des études

Le taux d'HbA<sub>1c</sub> est un paramètre beaucoup plus utilisé en pratique que le taux de TG. Un taux de TG supérieur à 10 mmol/l permet notamment de déterminer le risque de pancréatite aigüe. Il s'agit toutefois d'un marqueur extrêmement fluctuant qui peut varier selon le moment de la journée et selon l'état postprandial. Les cliniciens estiment que les seuils de signification clinique choisis dans l'étude pivot sont peu exigeants; ils estiment que d'autres traitements auraient procuré des résultats de cette ampleur. Une réduction de 1 % du taux d'HbA<sub>1c</sub> et de 30 à 40 % du taux des TG serait cliniquement plus pertinente, selon eux. Concernant les données d'efficacité de l'étude NIH, les cliniciens estiment que même en dépit des faiblesses méthodologiques observées, les résultats d'efficacité sont cliniquement significatifs pour les patients atteints de LG. Selon eux, les résultats d'ampleur moindre observés chez les enfants atteints de LG de moins de 6 ans pourraient s'expliquer par le fait que les anomalies métaboliques n'étaient pas nécessairement présentes chez ces derniers à l'instauration du traitement. Ils jugent cependant que les résultats obtenus chez les patients atteints de LP sont peu convaincants et très incertains en raison des limites importantes de l'étude. Ils considèrent que le seuil du taux d'HbA<sub>1c</sub>, de 6,5 %, choisi pour la définition d'une maladie métabolique importante et persistante pour les patients du sous-groupe LP n'est pas assez discriminant.

Les cliniciens déplorent qu'il n'y ait pas eu d'évaluation de la qualité de vie ou de l'amélioration des symptômes (douleurs musculaires, fatigue, hyperphagie) d'autant plus qu'une amélioration de ceux-ci est un objectif de traitement important. Ils estiment qu'il aurait par ailleurs été intéressant d'avoir des données sur l'incidence des cardiomyopathies ainsi que sur la morbidité.

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

Selon les cliniciens, l'étude FHA101 n'apporte pas de nouvelles données. Sa portée est limitée par les faiblesses méthodologiques et le faible nombre de participants. Ses résultats soulèvent toutefois des questionnements quant à la pertinence du dosage de la leptine, puisque les patients n'ont pas été sélectionnés en fonction du seuil de ce paramètre et que certains participants ont répondu à la métréleptine malgré des niveaux de taux de leptine jugés peu diminués. Les cliniciens se disent rassurés par les résultats de la comparaison indirecte, mais estiment, au regard de toutes les limites relevées, qu'elle ne permet pas de conclure quant aux bénéfices de la métréleptine sur la mortalité.

Les cliniciens jugent que le profil d'innocuité de la métréleptine est acceptable, mais estiment que la prudence devrait être de mise considérant les mises en garde et précautions mentionnées dans la monographie de produit. Ils soulignent l'importance que les patients traités par la métréleptine fassent partie d'un programme de surveillance étroite des effets indésirables et fassent part de leurs préoccupations quant aux pancréatites aiguës qui pourraient survenir en cas d'arrêt soudain de la métréleptine (par exemple en cas d'hospitalisation) et l'apparition d'anticorps anti-métréleptine neutralisants qui pourraient diminuer l'efficacité du traitement.

#### Utilisation optimale de la métréleptine

Les cliniciens consultés sont d'avis que les patients atteints de LG sont les plus à même de bénéficier d'un traitement à la métréleptine, considérant les complications métaboliques précoces qu'ils subissent. La métréleptine serait utilisée en ajout aux traitements standards chez les patients dont le tableau métabolique est sévère. Les thérapies standards et l'optimisation des habitudes de vie seraient privilégiées si le taux d'HbA<sub>1c</sub> était proche de la cible, par exemple 6,8 à 7,2 %. En raison de la démonstration insuffisante des bénéfices de la métréleptine chez les patients du sous-groupe LP, les cliniciens conviennent que l'optimisation des traitements standards à l'aide de nouveaux antidiabétiques et hypolipémiants devrait être effectuée avant d'envisager l'utilisation de la métréleptine. Celle-ci constituerait une option de dernier recours chez les patients du sous-groupe LP qui n'ont pas réussi à atteindre leur cible d'HbA<sub>1c</sub> malgré une insulinothérapie intensive. Une fois instaurée, la métréleptine devrait être administrée à long terme et cessée en cas d'inefficacité, de perte de réponse et de survenue d'effets indésirables inacceptables. Les cliniciens indiquent qu'une réponse attendue serait une réduction du taux HbA<sub>1c</sub> d'au moins 0,5 % ou la cessation des traitements concomitants, particulièrement l'insuline, faute de quoi le traitement serait jugé inefficace.

#### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

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

- Les LD sont un groupe hétérogène rare de troubles congénitaux ou acquis; leur incidence et leur prévalence au Québec demeurent difficiles à estimer.
- L'absence totale ou partielle de tissu adipeux et le déficit en leptine se traduisent par l'apparition précoce de désordres métaboliques (diabète insulino-résistant et hypertriglycémie) et de dommages multiviscéraux (foie, reins, pancréas), susceptibles d'entraîner des hospitalisations et des décès précoces.
- La prise en charge actuelle des LD se limite à la prévention et au traitement des complications; elle repose sur des modifications du mode de vie (diète faible en gras, exercice physique) et des

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

médicaments incluant les antihyperglycémiant, l'insuline, les hypolipémiants et les antihypertenseurs. Ces traitements sont peu efficaces en LG et insuffisants à long terme en LP pour prévenir les complications de la maladie.

- Il existe un besoin important de thérapies efficaces et bien tolérées prévenant ou diminuant les complications des LD et améliorant la qualité de vie des patients.
- Les données d'efficacité et d'innocuité reposent sur une étude non comparative et à devis ouvert, de faible qualité méthodologique. Les traitements reçus par les patients ne sont pas représentatifs de la pratique courante; de plus, la diète et l'activité physique n'ont pas été documentées. Cela complexifie l'évaluation de la contribution de la métréleptine aux résultats observés.
- Ses résultats montrent qu'après 12 mois de traitement par la métréleptine, une diminution statistiquement significative des taux d'HbA<sub>1c</sub> (-2,2 %) et de TG (-32,1 %) par rapport aux valeurs initiales a été observée chez les patients atteints de LG tout en permettant à 41 % des patients qui recevaient de l'insuline de la cesser et d'interrompre les traitements antihyperglycémiant et hypolipémiants chez 22 et 24 % des patients, respectivement. Quant au sous-groupe de patients atteints de LP et ciblés par l'indication de Santé Canada, les résultats d'une analyse *post hoc* montrent une réduction des taux d'HbA<sub>1c</sub> et de TG de 0,9 et 37,4 %, respectivement.
- Les cliniciens consultés jugent que les résultats chez les patients atteints de LG sont cliniquement significatifs; l'ampleur des effets observés rend la possibilité d'une absence de bénéfices improbable. Ils estiment toutefois, considérant les limites de l'étude et l'ampleur modeste de l'effet observé chez les patients atteints de LP, que les bénéfices dans cette population sont incertains. Par ailleurs, les seuils choisis pour définir la maladie métabolique importante et persistante sont contestés, car jugés peu discriminants.
- L'efficacité à long terme demeure incertaine en raison des données limitées par la nature exploratoire de l'analyse et la diminution des patients suivis au fil du temps.
- L'effet de la métréleptine sur la progression de la maladie ou sur des paramètres importants tels que la qualité de vie ou l'amélioration des symptômes (douleurs musculaires, fatigue, hyperphagie) n'a pas été évalué et n'est donc pas connu.
- Le profil d'effets indésirables de la métréleptine à court terme est acceptable, selon les cliniciens consultés. Les données évaluées ne permettent toutefois pas de conclure quant à son innocuité à plus long terme, qui est source de préoccupations pour les cliniciens. La monographie de produit contient d'ailleurs des mises en garde et des précautions importantes en lien avec le développement possible d'anticorps neutralisants et le signalement de cas de lymphome à cellules T.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de la métréleptine n'est pas reconnue pour le traitement de la lipodystrophie généralisée (LG) et partielle (LP).

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

#### **Motifs de la position unanime**

- Les membres estiment que les résultats de l'étude pivot sont trop incertains en raison des traitements standards ne reflétant pas la pratique actuelle et dont l'optimisation est

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

incertaine. Selon eux, cela limite la capacité à apprécier l'efficacité de la métréleptine à réduire les complications métaboliques des LD.

- Ils jugent que l'ensemble de la preuve fournie est insuffisant. La faible qualité méthodologique et la validité externe entachée de l'étude les font douter quant à la signification clinique des bénéfices que la métréleptine procurerait en pratique réelle chez les patients atteints de LG. Les membres considèrent que l'efficacité de la métréleptine chez les patients atteints de LP n'est pas démontrée.
- Les données d'efficacité à plus long terme sont jugées trop incertaines en raison des sources de biais qu'elles comportent.
- Les membres sont d'avis que les données sur l'efficacité et l'innocuité chez la population pédiatrique sont insuffisantes en raison du faible nombre d'enfants recrutés.
- Les effets de la métréleptine sur la qualité de vie n'ont pas été évalués, ce qui est regrettable selon les membres, considérant notamment le lourd fardeau de la LD sur celle-ci.
- Les membres estiment que la métréleptine présente un profil d'innocuité peu favorable; ils sont préoccupés par le taux d'abandons élevé dans l'étude NIH et par la diminution possible de l'efficacité en raison du développement d'anticorps neutralisants. Des données à plus long terme avec des standards de soins contemporains leur paraissent donc indispensables afin de pouvoir juger du rapport bénéfices-risques de la métréleptine.
- Les membres conviennent que les LD sont des maladies rares associées à un lourd fardeau de morbidité. Ils reconnaissent le grand besoin de santé, particulièrement celui des patients atteints de LG. Les données évaluées ne leur permettent cependant pas de conclure que la métréleptine pourrait le combler.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Dans le cadre des présents travaux, l'INESSS a procédé de manière simultanée à l'évaluation des tests compagnons associés à la métréleptine pour l'indication demandée, soit les analyses à effectuer pour déterminer les patients qui y sont admissibles ou pour assurer le suivi de traitement.

- Les tests génétiques visant la détection de variants pathogènes associés à la LD ne sont pas requis pour établir le diagnostic de LD. Ils sont tout de même demandés pour tous les patients afin d'approfondir les connaissances sur les variants pathogènes en LD et dans l'optique d'un conseil génétique familial. Ces tests sont réalisés par séquençage de nouvelle génération par panel à l'extérieur du Québec.
- Le dosage de la leptine fait partie des critères d'inclusion des études cliniques NIH 991265/20010769 (Brown 2018; Oral 2019), mais une faible concentration de leptine circulante n'est pas requise dans l'étude de soutien FHA101 (Ajluni 2016). Le dosage de la leptine ne figure pas au [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), et serait réalisé à l'extérieur de la province. Les lignes directrices portant sur le diagnostic et la prise en charge des LD n'émettent toutefois aucune recommandation quant au seuil de leptine sérique servant à établir ou à exclure le diagnostic de LD (Brown 2016; Tanaka 2021). Selon les cliniciens consultés, ce dosage n'est pas utilisé dans la pratique clinique et le diagnostic de LD est basé sur d'autres paramètres, notamment un examen physique, une revue des antécédents cliniques et une évaluation de la condition métabolique (Araujo-Vilar 2019).

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

- La monographie de produit recommande d'effectuer la détection d'anticorps dirigés contre la métréleptine chez les patients présentant une infection sévère ou chez qui l'on observe une perte d'efficacité du traitement. Ces tests seraient fournis par le fabricant du médicament. Les cliniciens verraient toutefois un intérêt à la réalisation de cette analyse de façon proactive, mais les tests de routine à faire pour détecter ces autoanticorps dépassent cependant le cadre actuel du programme offert par le fabricant.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ajluni N, Dar M, Xu J, et coll.** Efficacy and safety of Metreleptin in patients with partial lipodystrophy: Lessons from an expanded Aaccess program. *J Diabetes Metab.* 2016;7(3).
- **Akinci B, Oral EA, Neidert A, et coll.** Comorbidities and survival in patients with Lipodystrophy: An international chart review study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(11):5120-35.
- **Araujo-Vilar D, Santini F.** Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest* 2019;42(1):61-73.
- **Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et coll.** The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: A multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(12):4500-4511. DOI: 10.1210/jc.2016-466.
- **Brown RJ, Oral EA, Cochran E, et coll.** Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine* 2018;60(3):479-89.
- **Chiquette E, Oral EA, Garg A, et coll.** Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10:375-83.
- **Cook K, Ali O, Akinci B, et coll.** Effect of leptin therapy on survival in generalized and partial lipodystrophy: A matched cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(8):e2953-67.
- **Lightbourne M et Brown RJ.** Genetics of Lipodystrophy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46(2):539-54.
- **Mainieri F, Tagi VM, Chiarelli F.** Treatment options for lipodystrophy in children. *Front. Endocrinol.* 13:879979.
- **Medison Pharma Canada Inc.** Monographie de produit Myalepta<sup>MC</sup>. Toronto (Ontario); janvier 2024.
- **Oral EA, Gorden P, Cochran E, et coll.** Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with partial lipodystrophy. *Endocrine* 2019;64(3):500-11.
- **Tanaka T, Kusakabe T, Ebihara K, et coll.** Practice guideline for lipodystrophy syndromes-clinically important diseases of the Japan Endocrine Society (JES). *Endocr J* 2021;68(9):1027-42.
- **Ruff L.** Indirect Treatment Comparison Technical Report. Metreleptin for the treatment of patients with lipodystrophy. 21 février 2020.

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

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

**ORGOVYX<sup>MC</sup>**

***Cancer de la prostate avancé***

**Avis transmis au ministre en juin 2024**

**Marque de commerce :** Orgovyx

**Dénomination commune :** Rélugolix

**Fabricant :** Sumitomo

**Forme :** Comprimé

**Teneur :** 120 mg

## **Inscription**

---

### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Orgovyx<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments.

## **Évaluation**

*L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'urologues et d'une pharmacienne, dont la pratique est axée notamment sur le traitement du cancer de la prostate, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'INESSS.*

### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Le rélugolix est un antagoniste non peptidique du récepteur de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH), administré sous forme de comprimé par voie orale. Il se lie de façon compétitive aux récepteurs hypophysaires de la LHRH, ce qui réduit la libération d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH) dans la circulation générale, et, par conséquent, fait diminuer la production de testostérone dans les testicules. Le rélugolix est indiqué « pour le traitement du cancer de la prostate avancé ».

### **CONTEXTE DE L'ÉVALUATION**

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation d'Orgovyx<sup>MC</sup> par l'INESSS.

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

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

Le cancer de la prostate occupe le 1<sup>er</sup> rang des cancers le plus fréquemment diagnostiqués chez les hommes au Québec et au Canada et le 3<sup>e</sup> rang des causes de décès par cancer chez ces derniers (Brenner 2022). Selon les projections du Registre québécois du cancer, 7 089 nouveaux cas de cancer de la prostate ont été diagnostiqués en 2023 au Québec. De plus, 997 décès ont été enregistrés en 2020 ([SRQC 2024](#)). Ce cancer affecte presque exclusivement les hommes âgés de 50 ans ou plus (Société canadienne du cancer 2021). Le taux de survie relative conditionnelle à 5 ans est de 100 % lorsque la maladie au diagnostic est localisée ou régionale, et d'environ 34 % lorsqu'elle est métastatique (NCI 2022). Au Canada, de 2011 à 2015, près de 3/4 des cas de cancers de la prostate ont été diagnostiqués à un stade précoce (maladie localisée; stade I : 22,5 %; stade II : 51,9 %), alors que 13,8 et 8,6 % l'ont été au stade régional (stade III) ou métastatique (stade IV), respectivement (Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer 2018).

Le cancer de prostate se compose de plusieurs stades pathologiques, allant de la maladie localisée, c'est-à-dire restreinte au tissu prostatique, au cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm). Lorsque le cancer de la prostate localisé est à faible risque (score de Gleason  $\leq 6$ , antigène prostatique spécifique [APS]  $< 10$  ng/ml et stade tumoral cT1c ou moins), la surveillance active est l'approche privilégiée (Hamdy 2023). Pour les patients dont le cancer doit être traité, l'ablation de la prostate par voie chirurgicale (prostatectomie radicale) et la radiothérapie (radiothérapie externe, curiethérapie, etc.) sont les traitements standards; dans les cas de récurrence biochimique après une prostatectomie radicale, une radiothérapie de sauvetage, toujours en intention curative, peut être offerte aux patients (NCCN 2023). Le cancer de la prostate de stade avancé se définit par plusieurs états pathologiques, notamment le cancer métastatique de novo, le cancer récidivant après le traitement de la tumeur primaire et le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC; Kokorovic 2022). Le traitement principal du cancer de la prostate avancé consiste en la suppression pharmacologique de la testostérone par une thérapie de privation androgénique (TPA) ou, plus rarement, par une orchidectomie (So 2020).

Historiquement, l'efficacité des TPA était évaluée en mesurant les niveaux de testostérone circulante, déterminés sur la base de considérations méthodologiques des tests offerts à l'époque, telle la chromatographie sur couche mince (Burger 1964). Ces évaluations étaient limitées dans leur précision et leur sensibilité, ce qui a conduit à une définition cible de suppression de la testostérone inférieure à 1,7 nmol/l ou 50 ng/dl. Cependant, des études évaluant les taux sériques de testostérone, après castration chirurgicale, avec l'utilisation de techniques plus modernes (dosage radio-immunologique, dosage immunologique par chimiluminescence et spectrométrie de masse) ont rapporté des taux moyens de testostérone aussi bas que 0,003 nmol/l (Lin 1994, Veldhuis 1995, Ongarello 2007). Cette avancée technologique a remis en question la référence obsolète de 1,7 nmol/l et conduit à recommander de revoir la définition de référence à un niveau de 0,7 nmol/l ou 20 ng/dl (Oefelein 2000, Morote 2007, Zlotta 2005). Bien que le but de la TPA soit d'induire un taux de testostérone inférieur au seuil de castration, son efficacité clinique est mesurée par sa capacité à maintenir le taux d'APS au niveau du nadir (survie sans récurrence biochimique) et à contrôler l'apparition des métastases (survie sans récurrence radiologique). Dans la majorité des cas, les patients atteints d'un cancer de la prostate avancé sont asymptomatiques. Toutefois, lorsque la maladie est avancée ou métastatique, la TPA peut améliorer la qualité de vie des patients. La TPA comprend les agonistes de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) comme la buséreléline (Suprefact<sup>MC</sup>, Suprefact Depôt<sup>MC</sup>), la goséreléline (Zoladex<sup>MC</sup>,

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

Zoladex LA<sup>MC</sup>), le leuprolide (Eligard<sup>MC</sup>, Lupron Depot<sup>MC</sup>) et la triptoréline (Trelstar<sup>MC</sup>, Trelstar LA<sup>MC</sup>) ainsi qu'un antagoniste de la LHRH, le dégarélix (Firmagon<sup>MC</sup>). La réduction de la testostérone à des taux inférieurs au seuil de castration, induite par la TPA, entraîne des effets indésirables variés, tant à court qu'à long terme, tels que les problèmes cardiovasculaires, métaboliques, osseux, cognitifs, mammaires, de la fatigue ainsi que de l'anémie. Ces effets indésirables peuvent entraîner une morbidité importante et affecter significativement la qualité de vie des patients (Kokorovic). Les agonistes de la LHRH peuvent être associés temporairement à d'autres agents hormonaux de la classe des inhibiteurs du récepteur des androgènes de 1<sup>re</sup> génération (bicalutamide, nilutamide, flutamide) afin de contrôler la poussée transitoire de testostérone (*flare up*) et l'exacerbation des symptômes ([INESSS 2015a](#)). Aux progressions subséquentes, la TPA demeure un traitement de base nécessaire auquel s'ajoute un agent systémique, soit une chimiothérapie ou un traitement ciblant la voie de signalisation des récepteurs des androgènes de 2<sup>e</sup> génération (ARAT; Mottet 2022, NCCN, Parker 2020, So).

La TPA est poursuivie jusqu'au décès du patient. À la récurrence, elle peut être administrée en association avec les ARAT (enzalutamide [Xtandi<sup>MC</sup>], apalutamide [Erleada<sup>MC</sup>], abiratérone [en association avec la prednisone] ou darolutamide [Nubeqa<sup>MC</sup>]), la chimiothérapie (docetaxel ou cabazitaxel), les radiopharmaceutiques (radium-223 [Xofigo<sup>MC</sup>]) ou les inhibiteurs de la PARP (olaparib [Lynparza<sup>MC</sup>] ou niraparib/abiratérone [Akeega<sup>MC</sup>]), selon les stades de la maladie, soit le CPSCm, le CPRCnm et le CPRCm.

### **Besoin de santé**

Actuellement, au Québec, il existe plusieurs options de TPA très efficaces pour supprimer à long terme la production de testostérone. Cependant, celles-ci sont associées à plusieurs limitations connues. Les analogues de la LHRH sont associés à des effets *flare up*, une castration plus lente et certaines toxicités cardiovasculaires. En ce qui a trait au seul antagoniste de la LHRH offert aux patients au Québec, il est associé à des douleurs importantes au site d'injection. De plus, toutes les options de TPA offertes au Québec, par leur mode d'administration injectable, ne permettent pas une récupération rapide de la testostérone à la fin du traitement. Des facteurs tels que l'état de la maladie, l'âge, le statut professionnel, la distance par rapport au lieu où le traitement est injecté et la réticence pour les injections sont des éléments importants à considérer lors du choix de la TPA. Compte tenu des limites des options de TPA existantes et des différences des préférences de traitement des patients, il existe toujours un besoin non comblé concernant des options de TPA efficaces pouvant rapidement induire une suppression profonde de la testostérone et permettant, à l'arrêt du traitement, le rétablissement rapide de la testostérone. De plus, ces options doivent maintenir la qualité de vie des patients, tout en ayant un profil de toxicité acceptable et un mode d'administration favorable.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude HERO (Shore 2020), complétée par une analyse de qualité de vie (Tombal 2023), est retenue pour l'évaluation. Les études NCT02135445 (Dearnaley 2020), NCT04523207 (Brown 2023) et NCT04666129 (De La Cerda 2023) ont également été considérées. Une comparaison indirecte non publiée, soumise par le fabricant ainsi que des données non publiées ont aussi été appréciées.

#### Étude HERO

Il s'agit d'un essai de phase III de non-infériorité, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du rélugolix à celles du leuprolide. Il a été réalisé sur

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

1 074 hommes atteints d'un adénocarcinome de la prostate avancé, confirmé par histologie ou cytologie et sensible ou réputé sensible aux androgènes. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir 1 des présentations cliniques suivantes : 1) signes de récurrence biochimique (taux d'APS) ou clinique après une intervention primaire locale; 2) maladie métastatique sensible aux androgènes, nouvellement diagnostiquée; 3) maladie localisée avancée, peu susceptible d'être guérie par une intervention chirurgicale ou une radiothérapie utilisée comme modalité primaire. De plus, ils devaient être admissibles à une TPA en continu pour au moins 1 an, présenter un statut de performance sur l'ECOG de 0 ou 1 et ne pas avoir reçu de traitement cytotoxique systémique pour le traitement du cancer de la prostate ni de TPA pour une période de plus de 18 mois.

La répartition aléatoire a été réalisée selon le ratio 2:1 et avec stratification selon la région géographique (Europe ou Amérique du Nord/Sud ou reste du monde), la présence de maladie métastatique (oui ou non) et l'âge ( $\leq 75$  ans ou  $> 75$  ans). Le rélugolix, a été administré par voie orale, à la dose de 360 mg le 1<sup>er</sup> jour, puis de 120 mg 1 fois par jour par la suite. Le leuprolide a été administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire à la dose de 22,5 mg (ou 11,25 mg au Japon et à Taiwan) toutes les 12 semaines. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou pour une période de 48 semaines. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue pour une période maximale de 10 jours. La permutation entre les groupes n'était pas permise. Les patients présentant une progression biochimique de la maladie, définie par l'augmentation de l'APS malgré la castration selon les critères du *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3* (PCWG-3), étaient encouragés à rester dans l'étude et à amorcer un traitement par l'enzalutamide ou le docetaxel.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de castration soutenue, évalué selon les critères du *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3* (PCWG-3; Scher 2016). Pour ce paramètre, 2 critères d'évaluation étaient proposés dans le protocole, et ce, afin de répondre aux différentes exigences des organismes réglementaires : critère 1; le taux de castration soutenue, défini par la probabilité cumulative de suppression soutenue de testostérone à un taux inférieur à 50 ng/dl (1,7 nmol/l) du jour 29 à la semaine 48 (exigence de la FDA) et critère 2; le taux de castration soutenue en non-infériorité (exigence de l'EMA), tous 2 évalués sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm), soit celle ayant reçu au moins 1 dose de traitement. Pour le critère 1, l'hypothèse nulle est rejetée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est supérieure à 90 %. Pour le critère 2, il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'IC95 % de la différence entre les groupes est supérieure à -10 %. Si les critères 1 ou 2, selon l'organisme réglementaire, sont respectés, les paramètres d'évaluation secondaires clés sont évalués en supériorité à un seuil bilatéral de 0,05, afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), dans l'ordre hiérarchique suivant : le taux de castration le jour 4, le taux de castration le jour 15, le taux de réponse de l'APS le jour 15, le taux de castration profonde le jour 15, le taux moyen de la FSH le jour 169, la survie sans résistance à la castration chez les patients ayant un cancer de la prostate métastatique, la survie sans résistance à la castration chez les patients ayant un cancer de la prostate métastatique ou non et le taux de récupération de la testostérone.

Deux analyses étaient prévues pour cette étude. L'analyse principale a été effectuée après que 934 patients ont terminé les 48 semaines de traitement ou abandonné l'étude de façon prématurée (cohorte 1). L'analyse finale (n = 1074) a été effectuée après qu'environ 390 patients atteints d'une maladie métastatique (dont 295 patients inclus dans l'analyse principale) ont terminé les 48 semaines de

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

traitement ou abandonné l'étude de façon prématurée (cohorte 1 et cohorte 2). Les principaux résultats, obtenus sur la population en ITTm, sont présentés dans le tableau suivant.

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude HERO (Shore 2020, EMA 2022)

Paramètre d'évaluation	Rélugolix	Leuprolide	différence (IC95 %) ou valeur p
<b>ANALYSE PRINCIPALE<sup>a</sup> : DATE DE CLÔTURE DES DONNÉES 10 DÉCEMBRE; N = 622 ET 308, RESPECTIVEMENT</b>			
Taux de castration soutenue <sup>b</sup> (%)	96,7 IC95 % (94,9 à 97,9) <sup>c</sup>	88,8 IC95 % (84,6 à 91,8)	7,9 (4,1 à 11,8) <sup>d</sup>
Taux de castration le jour 4 <sup>e</sup> (%)	56,0	0	p < 0,001 <sup>f</sup>
Taux de castration le jour 15 <sup>e</sup> (%)	98,7	12,0	p < 0,001 <sup>f</sup>
Taux de réponse de l'APS le jour 15 <sup>g</sup> (%)	79,4	19,8	p < 0,001 <sup>f</sup>
Taux de castration profonde le jour 15 <sup>h</sup> (%)	78,4	1,0	p < 0,001 <sup>f</sup>
Taux moyen de la FSH le jour 169 (UI/L)	1,72	5,95	p < 0,001 <sup>f</sup>
<b>ANALYSE FINALE<sup>i</sup> : DATE DE CLÔTURE DES DONNÉES 23 SEPTEMBRE 2020; N = 717 ET 357, RESPECTIVEMENT</b>			
SSRC chez les patients ayant un CPm	n = 290 74,31	n = 144 75,27	p = 0,8405 <sup>j</sup>
SSRC chez les patients ayant ou non un CPm	86,82	87,33	p = 0,8937 <sup>k</sup>
Taux de récupération de la testostérone <sup>l</sup> (%)	n = 137 53,93	n = 47 3,23	p = 0,0017 <sup>k</sup>

CPm : Cancer de la prostate métastatique; FSH : Hormone folliculostimulante; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; SSRC : Survie sans résistance à la castration; UI : Unité internationale.

a Analyse faite sur la population en intention de traiter modifiée de la cohorte 1 (n = 930).

b Pourcentage de patients ayant un taux de testostérone sérique inférieur à 50 ng/dl ou 1,7 nmol/l du jour 29 au 1<sup>e</sup> jour de la 49<sup>e</sup> semaine.

c L'hypothèse nulle est rejetée, car la borne inférieure de l'IC95 % du rélugolix est supérieure à 90 % (1<sup>er</sup> critère d'évaluation).

d La non-infériorité est démontrée, car la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure ou égale à -10 (2<sup>e</sup> critère d'évaluation).

e Probabilité cumulative de castration à un taux de testostérone sérique inférieur à 50 ng/dl ou 1,7 nmol/l.

f Le résultat est statistiquement significatif selon un seuil de signification bilatérale de 0,05.

g Pourcentage de patients ayant une réponse de l'APS selon les critères du *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3* (PCWG-3; Scher 2016), détectée au 15<sup>e</sup> jour et confirmée au 29<sup>e</sup> jour.

h Pourcentage de patients ayant un taux de testostérone sérique inférieur à 20 ng/dl ou 0,7 nmol/l.

i Analyse faite sur la population en intention de traiter modifiée des cohortes 1 et 2 (n = 1074).

j Le résultat n'est pas statistiquement significatif selon un seuil de signification bilatérale de 0,05.

k L'analyse statistique est exploratoire en raison du bris de la séquence d'analyse hiérarchisée.

l Pourcentage de patients ayant une récupération du taux de testostérone sérique supérieur à 280 ng/dl à la visite de suivi de 90 jours, soit une fois le traitement cessé.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé (phase III, multicentrique, comparative) et de bonne qualité méthodologique, bien qu'elle comporte certaines limites.
- L'étude n'est pas réalisée à l'insu des participants ni des investigateurs, ce qui pourrait entraîner un biais de détection et influencer les paramètres subjectifs tels que l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. Toutefois, compte tenu du caractère objectif du paramètre

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

principal (la castration soutenue) et du profil d'innocuité caractéristique des antagonistes de la LHRH, le devis ouvert est jugé acceptable.

- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- L'étude comporte un nombre suffisant de participants selon le calcul de la taille d'échantillon effectué au préalable et la répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. De plus, peu de participants ont été perdus de vue au suivi (2 patients dans le groupe rélugolix et 1 patient dans le groupe leuprolide). Bien que des déviations majeures du protocole soient survenues chez un pourcentage plus élevé de patients du groupe rélugolix (25,2 % contre 19,4 %), celles-ci sont peu susceptibles d'influencer les résultats, selon les cliniciens consultés.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes, les quelques déséquilibres présents sont en faveur du groupe témoin, dont le taux moyen d'APS (104,2 ng/ml contre 68,6 ng/ml), ainsi que le niveau de testostérone (436,1 ng/dl [15,1 nmol/l] contre 410,0 ng/dl [14,2 nmol/l]), respectivement pour les groupes rélugolix et leuprolide.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte de ce type de médicament et il a été évalué selon des critères reconnus. Toutefois, selon les cliniciens consultés, un taux de testostérone sérique inférieur à 0,7 nmol/l aurait été préférable, puisqu'il représente mieux la pratique clinique actuelle.
- Certains paramètres secondaires clés, tels les taux de castration le jour 4 et 15, sont moins pertinents, puisqu'ils favorisent le rélugolix en raison de son mécanisme d'action en tant qu'antagoniste de la LHRH.
- L'étude établit une marge de non-infériorité de 10 %, pour la comparaison du rélugolix par rapport au leuprolide, en se basant sur les marges établies pour l'étude comparative du dégarélix contre le leuprolide ainsi que pour les études sur les génériques des agonistes de la LHRH, ce qui est considéré comme acceptable.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.
- La durée du suivi est adéquate pour l'évaluation du paramètre principal compte tenu du contexte de la maladie, mais elle ne permet pas d'évaluer la castration à long terme, considérant la durée attendue de traitement qui est, généralement, de plusieurs années.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont standards et jugés adéquats, bien qu'il aurait été intéressant d'inclure des patients atteints d'un CPRC; toutefois, il n'est pas attendu que cela affecte la validité externe.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 72 ans, 25,6 % proviennent de la région Asie-Pacifique, 88,1 % ont un statut de performance sur l'ECOG de 0, 42,9 % ont un score Gleason de 8 ou plus et 31,8 % ont une maladie métastatique. Les taux médians d'APS, de testostérone et de FSH à l'entrée dans l'étude étaient respectivement de 436,1 ng/dl, 104,2 ng/ml et 16,3 UI/L. La proportion des patients ayant déjà reçu une TPA est de 13,0 % et celle des participants ayant déjà reçu une radiothérapie est de 30,5 %. De plus, des facteurs de risque cardiovasculaires étaient présents chez 91,6 % des patients, dont 13,5 % avaient un historique d'événement cardiovasculaire majeur.
- Selon les cliniciens consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

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

- Le traitement comparateur, leuprolide, est approprié puisqu'il constitue une option de traitement dans la pratique québécoise actuelle. Bien que le dégarélix soit un médicament au mécanisme d'action similaire, il n'est pas considéré comme un comparateur adéquat puisqu'il est peu utilisé au Québec, selon les statistiques de facturation de la RAMQ ainsi que d'après les cliniciens consultés.

### *Efficacité*

Les résultats de l'analyse principale démontrent que le rélugolix induit une castration soutenue chez près de 97 % des patients. La borne inférieure de l'IC95 % étant supérieure à 90 %, l'hypothèse nulle est rejetée (critère 1). De plus, la différence du taux de castration soutenue, supérieure à -10 % (borne inférieure de l'IC95 %), démontre la non-infériorité du rélugolix par rapport au leuprolide (critère 2). Les résultats du rélugolix sur les 2 critères du paramètre principal sont corroborés par les analyses de sensibilité, dont l'analyse de sensibilité sur la population *per protocol* (taux de castration soutenue pour le rélugolix de 96,5 % [94,5 à 97,7] et la non-infériorité de la différence entre les groupes de 6,8 % [2,9 à 10,7]). Ils sont également globalement uniformes dans la plupart des sous-groupes prédéfinis. Toutefois, dans les sous-groupes de patients afro-américains et latino-américains, l'analyse a montré que les taux de castration soutenue du rélugolix et du leuprolide sont plus faibles. Ces analyses demeurent toutefois de nature exploratoire et doivent être interprétées avec prudence, notamment en raison du faible nombre de participants dans certains sous-groupes. En ce qui a trait aux paramètres d'évaluation secondaire clés, les 5 premiers paramètres de la séquence sont en faveur du rélugolix. La survie sans résistance à la castration chez les patients ayant un cancer de la prostate métastatique ne diffère pas de façon statistiquement significative entre les 2 groupes. En raison de la séquence hiérarchisée, le résultat quant à la survie sans résistance à la castration chez les patients ayant un cancer de la prostate métastatique et le taux de récupération de la testostérone sont de nature exploratoire.

### *Innocuité*

L'innocuité a été évaluée chez tous les patients de la cohorte en ITTm. La majorité a présenté au moins 1 effet indésirable, soit 92,9 % des patients du groupe rélugolix et 93,5 % de ceux du groupe leuprolide. Les principaux effets indésirables de tous grades rapportés concernant le rélugolix, par rapport au leuprolide, sont les bouffées de chaleur (54,3 % contre 51,6 %), la fatigue (21,5 % contre 18,5 %), la constipation (12,2 % contre 9,7 %), la diarrhée (12,2 % contre 6,8 %) et l'arthralgie (12,1 % contre 9,1 %). Tandis que le plus fréquent dans le groupe leuprolide comparativement au rélugolix est l'hypertension (11,7 % contre 7,9 %). De plus, 1,6 et 0,3 % des patients ont cessé leur traitement en lien avec les effets indésirables du rélugolix ou du leuprolide, respectivement. Des décès liés aux effets indésirables sont survenus respectivement chez 1,1 et 2,9 % des patients ayant reçu le rélugolix ou le leuprolide. Parmi les effets indésirables d'intérêt, les plus importants sont les événements cardiovasculaires indésirables majeurs (*major adverse cardiovascular events – MACE*), qui ont été rapportés chez 2,9 % des patients du groupe rélugolix, dont 1,3 % de grade 3 ou plus, et chez 6,2 % des patients du groupe leuprolide, dont 1,3 % de grade 3 ou plus. Parmi les 538 patients du groupe rélugolix et les 263 patients du groupe leuprolide sans antécédents médicaux de MACE, respectivement 15 (2,8 %) et 11 (4,2 %) en ont développé pendant le traitement. De surcroît, parmi les 84 patients du groupe rélugolix et les 45 patients du groupe leuprolide avec des antécédents médicaux de MACE, respectivement 3 (3,6 %) et 8 (17,8 %) ont développé des MACE pendant le traitement.

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

### *Qualité de vie*

Une analyse exploratoire de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude HERO (Tombal 2023). Cette analyse inclut tous les patients de la cohorte en ITTm (n = 930) pendant la période de traitement. Une sous-population de 184 patients (rélugolix n = 137, leuprolide n = 47) a été évaluée pendant la période de récupération de la testostérone, soit 30, 60 et 90 jours après l'arrêt du traitement. Les questionnaires utilisés, soit le *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires – Core 30* (EORTC QLQ-C30) et l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate Cancer Module 25 items* (EORTC QLQ-PR25), sont reconnus et validés. Le taux de remplissage des questionnaires dans la cohorte en ITTm était supérieur à 97 % au début de l'étude, il est demeuré élevé (> 83 %) jusqu'à la fin du traitement, soit la semaine 49. En ce qui a trait à la période de récupération de la testostérone, le taux de remplissage des questionnaires était supérieur à 98 % au début de la période post-traitement et il est demeuré supérieur à 78 % jusqu'à la fin du suivi, soit 90 jours post-traitement. L'analyse des résultats du formulaire EORTC QLQ-C30 montre que les 2 groupes ont présenté de légères détériorations des sous-échelles de rôle, de fonctionnement ainsi que des symptômes liés à la maladie. Les patients ayant reçu le rélugolix ont présenté une augmentation du score de diarrhée, tandis qu'une augmentation de la douleur et de la constipation a été observée chez ceux du groupe leuprolide. Les résultats obtenus au questionnaire EORTC QLQ-PR25 montrent que les symptômes urinaires et les scores d'utilisation des aides à l'incontinence n'ont pas changé dans les 2 groupes de traitement. Les symptômes, le fonctionnement sexuel, les symptômes intestinaux et l'activité sexuelle liés au traitement hormonal ont diminué de façon similaire dans 2 groupes. Toutefois, les variations observées dans les analyses des 2 questionnaires ne se sont pas traduites par des changements cliniquement significatifs par rapport aux valeurs de départ (*minimal clinically important differences* [MCID]) selon les seuils de signification établis dans la littérature ( $\geq 10$  points pour l'EORTC QLQ-C30 et  $\geq 5$  points pour l'EORTC QLQ-PR25). Il ressort notamment de ces analyses qu'aucune différence significative de qualité de vie n'est observée entre les groupes, ce qui suggère que le rélugolix ne la détériore pas davantage que le leuprolide. La portée de ces résultats est par ailleurs limitée en raison de leurs caractères exploratoires et du devis ouvert de l'étude. Par conséquent, l'INESSS ne peut tirer de conclusions fiables sur l'effet différentiel du rélugolix par rapport au leuprolide sur la qualité de vie des patients.

### Comparaison indirecte

Le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du rélugolix à celles, entre autres, de la triptoréline, de la goséréline et du dégarélix chez des patients atteints d'un cancer de la prostate avancé. Bien que la buséréline ait été considérée lors de la revue systématique, aucune étude à son sujet n'a été retenue dans la MAenR.

Les données cliniques concernant le rélugolix ont été obtenues dans le cadre de l'étude HERO (Shore 2020). Les données cliniques des comparateurs sont issues des études CS35 (Shore 2012), CS21 (Tombal 2010), PRONOUNCE (Lopes 2021) ainsi que des études dont les résultats sont rapportés dans les publications de Heyns 2003, Sun 2020, Ozono 2018 et Margel 2019, soit des études de phase II ou III, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Les principaux paramètres d'évaluation retenus sont le taux de suppression de la testostérone et l'innocuité par incidence de MACE.

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

- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée adéquate.

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

- La revue systématique soutenant la MAenR a été réalisée en utilisant une stratégie de repérage structurée et bien détaillée.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés.
- La MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne à effet fixe, à effet aléatoire avec aprioris vagues et à effet aléatoire avec aprioris informatifs.
  - Le modèle avec le meilleur ajustement concernant le taux de suppression de la testostérone était le modèle à effet aléatoire avec aprioris informatifs.
  - Le modèle avec le meilleur ajustement concernant l'incidence de MACE était le modèle à effet aléatoire avec aprioris vagues.
- L'hétérogénéité ( $I^2$ ) a été évaluée pour chaque paramètre.
- Bien que certaines caractéristiques de la population ou certains éléments du devis soient différents entre les études, ceux-ci ne sont pas considérés comme des éléments modificateurs d'effets.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie et l'innocuité n'a été évaluée que par l'incidence de MACE.

Sur tous les paramètres évalués, les résultats indiquent que le rélugolix ne se distingue pas de la triptoréline, de la goséréline ou du dégarélix puisque les intervalles de crédibilité incluent la valeur nulle de 1. En conséquence, il n'est pas possible d'établir une différence d'efficacité ou d'innocuité entre le rélugolix et ces traitements chez des patients atteints d'un cancer de la prostate avancé.

Les résultats de cette MAenR soumise par le fabricant sont semblables aux conclusions de l'INESSS lors d'une évaluation précédente ([INESSS 2014](#)) dans laquelle l'efficacité et le profil d'innocuité de la triptoréline avaient été considérés comme équivalents aux autres agents hormonaux utilisés pour le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation du rélugolix, l'INESSS a reçu 1 communication de l'association PROCURE. Celle-ci fait état des résultats de 2 sondages. Le 1<sup>er</sup>, réalisé en mars 2018, porte sur les besoins des patients atteints d'un cancer de la prostate avancé et sous hormonothérapie et le 2<sup>e</sup>, réalisé en mai 2022, concerne la qualité de vie de 263 Canadiens traités pour le cancer de la prostate ainsi que l'analyse d'environ 3 500 appels de patients auprès des professionnels de la santé par le biais de la ligne gratuite de PROCURE.

Les répondants ont témoigné des répercussions négatives de la maladie sur leurs fonctionnements physique et émotionnel associés, notamment l'incontinence urinaire, les dysfonctions érectiles, la perte de libido, la fatigue et l'apparition de symptômes dépressifs et anxieux.

Certains patients considèrent que les effets indésirables liés à l'hormonothérapie, surtout lorsqu'elle est administrée à long terme, sont difficiles à gérer. Les injections sont souvent source de douleur. La fréquence des déplacements vers les cliniques ou les hôpitaux pour les suivis médicaux et les injections hormonales ainsi que les coûts liés au transport peuvent être éprouvants. De plus, les patients plus âgés qui ont utilisé une TPA pendant longtemps estiment que le retour de la testostérone à des niveaux normaux est souvent lent. Les patients estiment aussi que l'accès à des professionnels de la santé, tels que des sexologues, psychologues, physiothérapeutes ou kinésiothérapeutes, demeure difficile.

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

Les principales attentes des patients par rapport à leur traitement sont le contrôle du cancer, dont l'apparition de métastases, la prolongation de leur qualité et de leur espérance de vie et la diminution du taux d'APS.

Sur la base des résultats de l'étude HERO, PROCURE considère que le rélugolix est une thérapie hormonale orale qui offre des avantages par rapport aux options actuelles, qu'il s'agisse d'agonistes ou d'antagonistes de la LHRH. Par rapport aux agonistes de la LHRH, le rélugolix offre des avantages intéressants, dont la vitesse de réduction de la testostérone et le retour à des niveaux normaux, la prévention des *flare up* ainsi que des réductions potentielles des risques de complications cardiovasculaires chez les patients ayant des antécédents. En ce qui a trait aux avantages par rapport au dégarélix, le rélugolix garantit l'absence d'effets indésirables sur le site d'injection. Selon cet organisme, il est important pour les patients et les professionnels de la santé d'avoir accès aux nouveaux agents ayant démontré une bonne efficacité, ayant des effets indésirables acceptables, et maintenant une bonne qualité de vie ainsi que des niveaux d'APS bas.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 6 communications de cliniciens ainsi que 1 communication du Comité de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques (CEPSP). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

#### Perspective des cliniciens ayant communiqué avec l'INESSS ou consultés par celui-ci

Le pronostic des patients atteints d'un cancer de la prostate avancé est très varié puisque sa définition est très large. En général, le pronostic est lié à l'agressivité du cancer et à sa présentation initiale, soit la maladie métastatique *de novo* ou non. D'ailleurs, en se basant sur les résultats de l'étude EMBARK (Freedland 2023), certains cliniciens consultés sont d'avis que chez les patients présentant des récives biochimiques à haut risque, le temps écoulé entre la récive et l'apparition de métastases est de plus de 8 à 9 ans.

Lors des traitements de 1<sup>re</sup> intention, à visée curative, la TPA peut être offerte de façon néoadjuvante ou adjuvante aux patients qui se font offrir la radiothérapie; cette thérapie d'appoint peut varier de 6 mois, pour les patients ayant un risque intermédiaire, à 18 à 36 mois pour ceux ayant un haut risque. Elle n'est pas habituellement administrée de façon concomitante aux patients ayant un faible risque ou un risque intermédiaire favorable. De plus, la TPA néoadjuvante ou adjuvante n'est pas offerte d'emblée aux patients traités par prostatectomie radicale, puisqu'aucun avantage sur le pronostic n'a été établi dans la littérature.

Selon les cliniciens consultés, bien que l'effet des antagonistes de la LHRH (dégarélix) soit intéressant par rapport aux agonistes, leur utilisation demeure restreinte en raison de l'administration fréquente (tous les 28 jours), des réactions au site d'injection et de la douleur associée. Les patients vont se faire offrir le dégarélix dans des cas spécifiques, notamment en présence d'une maladie plurimétastatique symptomatique ou d'antécédents d'événements cardiaques, ou dans le but d'atteindre une castration rapide. Selon les cliniciens, la majorité des patients qui reçoivent le dégarélix comme TPA font éventuellement des demandes pour transférer à un agoniste de la LHRH. Certains cliniciens sont d'avis que si des antagonistes de la LHRH à l'administration plus facile étaient offerts aux patients, la proportion de patients recevant cette thérapie serait à la hausse. De l'avis des cliniciens consultés, le besoin de

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

nouveaux traitements pouvant induire la castration est comblé au Québec, puisque différentes molécules sont remboursées et que l'efficacité des TPA offertes est équivalente. Toutefois, il existe un besoin de nouveaux antagonistes de LHRH, puisque l'utilisation du dégarélix est limitée par les douleurs qu'il cause lors de son administration.

Selon les cliniciens, les résultats de l'étude HERO sont cliniquement significatifs. Ce sont, d'ailleurs, des résultats attendus vu la nature du médicament à l'étude, un antagoniste de la LHRH. Ils mentionnent que le leuprolide est un comparateur tout à fait adéquat, puisque c'est le produit le plus utilisé au Québec pour induire une castration soutenue chez les patients atteints de cancer de la prostate avancé. Le rélugolix prévient, par son mécanisme d'action en tant qu'antagoniste de la LHRH, les élévations de la testostérone en début de traitement (*flare up*), tout en induisant une castration rapide. Les résultats concernant la récupération de la testostérone post-traitement sont particulièrement intéressants pour les patients qui ont une maladie présentant seulement 1 récurrence biochimique, puisque la récupération de la testostérone après l'arrêt du traitement est essentielle à leur qualité de vie. L'andropause occasionnée par la TPA peut avoir une incidence majeure sur la qualité de vie des patients, principalement chez ceux qui désirent retrouver leur fonction sexuelle. Certains cliniciens mentionnent, cependant, qu'il aurait été intéressant d'observer une amélioration du rélugolix par rapport au leuprolide sur la survie sans résistance à la castration, puisque cette dernière est un paramètre clinique important associé à l'efficacité de la TPA. En ce qui a trait à l'innocuité, les cliniciens sont d'avis que tout comme le dégarélix, le rélugolix semble avoir une toxicité cardiovasculaire moins importante que les agonistes de la LHRH, sans avoir pour autant les effets indésirables liés à l'administration du dégarélix. Cette innocuité cardiovasculaire plus favorable est encore plus importante pour les patients ayant des antécédents cardiovasculaires et qui se font offrir une intensification de l'hormonothérapie (ARAT), laquelle s'accompagne d'effets indésirables cardiovasculaires encore plus importants. Selon les cliniciens consultés, l'ajout du rélugolix parmi les options de TPA augmenterait l'offre d'antagonistes de la LHRH tout en diminuant l'utilisation des ressources, en raison de sa voie d'administration. De plus, cela constituerait une option intéressante pour des patients avec un profil d'innocuité favorable au niveau cardiovasculaire.

### Perspective du CEPSP

Le CEPSP ainsi que quelques cliniciens mentionnent que le rélugolix présente plusieurs interactions médicamenteuses concernant, entre autres, la glycoprotéine-P (PGP), le prolongement de l'intervalle QT et la toxicité embryofœtale. Toutefois, ces interactions sont habituelles chez les patients polymédicamentés. Une collaboration étroite avec des pharmaciens est de mise pour la gestion de ces interactions médicamenteuses. Les cliniciens sont d'avis qu'en cas d'interaction médicamenteuse importante, les patients seraient plutôt dirigés vers les agonistes de la LHRH. Il a été aussi mentionné par certains cliniciens et par le CEPSP que l'administration par voie orale du rélugolix peut être bénéfique aux patients ayant une aversion pour les injections. Toutefois, pour ceux ayant un problème d'observance, les options injectables seraient plus appropriées.

**En conclusion**, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du rélugolix pour le traitement du cancer de la prostate avancé.

Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Selon les résultats de l'étude HERO, de bonne qualité méthodologique, le rélugolix induit chez plus de 96 % des patients une castration soutenue à un seuil inférieur à 50 ng/dl jusqu'à 48 semaines.

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

De plus, il est non inférieur au leuprolide, traitement standard au Québec, sur ce paramètre. Il induit aussi une castration et une réponse de l'APS plus rapidement que le leuprolide, et ce, de façon statistiquement significative.

- Le bénéfice sur la castration à long terme par rapport au leuprolide est incertain en raison de la durée médiane de suivi considérée comme courte par les cliniciens consultés.
- Sur la base des résultats de la MAenR et en l'absence d'une comparaison directe entre le rélugolix, la triptoréline, la goséréline et le dégarélix pour le traitement du cancer de la prostate avancé, les cliniciens soulignent que l'efficacité et l'innocuité du rélugolix semblent similaires à celles des autres TPA offertes aux patients au Québec.
- Le rélugolix est associé à des effets indésirables comme les bouffées de chaleur, les effets gastro-intestinaux, la fatigue, l'hypertension et les douleurs articulaires. Ce profil d'innocuité est caractéristique des TPA. Le profil d'innocuité du rélugolix est jugé acceptable par les cliniciens consultés, compte tenu du bénéfice qu'il procure et puisque la prise en charge des effets indésirables est gérable. Tout comme le dégarélix, il représente une option intéressante pour les patients qui ont besoin d'une castration rapide ou qui présentent des antécédents cardiovasculaires, comparativement aux agonistes de la LHRH. De plus, il n'est pas associé à des douleurs incommodes au site d'injection, comparativement au dégarélix.
- Son administration par voie orale est un avantage pour l'ensemble des patients et en particulier pour ceux ayant une réticence pour les injections ou ceux ayant une préférence pour un mode d'administration oral.
- Le rélugolix représente une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement du cancer de la prostate avancé.

#### **JUSTESSE DU PRIX**

Les coûts d'acquisition d'Orgovyx<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs se trouvent dans le tableau suivant.

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

### Coût d'acquisition d'Orgovyx<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée <sup>a</sup>	Prix unitaire <sup>b</sup>	Coût d'acquisition du traitement par année <sup>c</sup>
Rélugolix, Co. Orgovyx <sup>MC</sup>	360 mg pour la 1 <sup>re</sup> dose, puis 120 mg 1 fois par jour	9,00 \$/Co. de 120 mg	1 <sup>re</sup> année : 3 510 \$ Années subséquentes : 3 240 \$
<b>COMPARATEURS</b>			
Buséréline (acétate de), Implant Suprefact Dépôt <sup>MC</sup>	6,3 mg tous les 2 mois ou 9,45 mg tous les 3 mois	Implant : 733,47 \$/6,3 mg 1 083,76 \$/9,45 mg	4 401 à 4 335 \$
Dégarélix (acétate de), Sol. Inj. S.C. Firmagon <sup>MC</sup>	240 mg pour la 1 <sup>re</sup> dose, puis 80 mg tous les 28 jours	Fiolle : 255,00 \$/80 mg/4 ml 345,00 \$/120 mg/3 ml	1 <sup>re</sup> année : 3 750 \$ Années subséquentes : 3 315 \$
Goséréline (acétate de), Implant Zoladex <sup>MC</sup>	3,6 mg tous les 28 jours ou 10,8 mg tous les 91 jours	Implant : 390,50 \$/3,6 mg 1 113,00 \$/10,8 mg	4 452 à 5 077 \$
Leuprolide (acétate de), Pd. Inj. S.C. Eligard <sup>MC</sup>	7,5 mg tous les mois ou 22,5 mg tous les 3 mois ou 30 mg tous les 4 mois ou 45 mg tous les 6 mois	Trousse : 310,72 \$/7,5 mg 891,00 \$/22,5 mg 1 285,20 \$/30 mg 1 450,00 \$/45 mg	2 900 à 3 856 \$
Leuprolide (acétate de), Susp. Inj. I.M. Lupron Depot <sup>MC</sup>	7,5 mg tous les mois ou 22,5 mg tous les 3 mois ou 30 mg tous les 4 mois	Trousse : 387,97 \$/7,5 mg 1 071,00 \$/22,5 mg 1 428,00 \$/30 mg	4 284 à 4 656 \$
Triptoréline (pamoate de), Pd. Inj. I.M. Trelstar <sup>MC</sup>	3,75 mg tous les mois ou 11,25 mg tous les 3 mois ou 22,5 mg tous les 6 mois	Trousse : 304,43 \$/3,75 mg 932,12 \$/11,25 mg 1 650,00 \$/22,5 mg	3 300 à 3 728 \$

Co. : Comprimé; Pd. Inj. I.M. : Poudre pour injection intramusculaire; Pd. Inj. S.C. : Poudre pour injection sous-cutanée; Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée; Susp. Inj. I.M. : Suspension pour injection intramusculaire.

a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.

b Il s'agit des prix de vente garantis soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (avril 2024).

c Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement et inclut les pertes de médicament, le cas échéant. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

### RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'évaluation de l'efficacité du rélugolix par l'INESSS repose sur sa propre analyse suivant l'examen d'une analyse coût-conséquence soumise par le fabricant. Conséquence des constats cliniques qu'il émet, une

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

analyse de minimisation des coûts est plutôt privilégiée. Les principales caractéristiques de cette analyse et ses résultats se retrouvent ci-dessous.

#### Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

<b>Type d'analyse</b>	Minimisation des coûts
<b>Population ciblée</b>	Patients adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé
<b>Traitements comparés</b>	Rélugolix comparativement aux thérapies de privation androgénique (dégarélix, leuprolide, buséreléline, triptoréline et goséreléline)
<b>Perspective de l'analyse retenue</b>	Sociétale
<b>Horizon temporel et actualisation</b>	Horizon temporel 2 ans Actualisation 1,5 %
<b>Principales sources des données cliniques</b>	Étude HERO (Shore 2020) Méta-analyse en réseau précitée (comparaison indirecte précitée) Avis des cliniciens consultés par l'INESSS Évaluations antérieures de l'INESSS ( <a href="#">INESSS 2011</a> ) ( <a href="#">INESSS 2014</a> )
<b>Efficacité et innocuité</b>	Présumées globalement similaires
<b>Proportion d'usage</b>	Données de facturation de la RAMQ
<b>Coûts considérés</b>	D'acquisition, d'administration, des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste, et coûts indirects de perte de productivité

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

**Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Orgovyx<sup>MC</sup> aux thérapies de privation androgénique, sur une période de 2 ans, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé**

Médicament	Coût de traitement sur 2 ans <sup>a</sup>	Proportion d'usage des médicaments <sup>a</sup>
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Rélugolix	7 395 \$	s. o.
Coût d'acquisition du médicament <sup>b</sup>	6 702 \$	
Autres coûts <sup>c</sup>	693 \$	
Coût moyen pondéré	9 168 \$	
Buséreléline	9 910 \$	5 %
Coût d'acquisition du médicament <sup>b</sup>	8 606 \$	
Autres coûts <sup>c</sup>	1 304 \$	
Dégarélix	9 678 \$	7 %
Coût d'acquisition du médicament <sup>b</sup>	7 016 \$	
Autres coûts <sup>c</sup>	2 662 \$	
Goséreléline	12 549 \$	17 %
Coût d'acquisition du médicament <sup>b</sup>	9 880 \$	
Autres coûts <sup>c</sup>	2 669 \$	
Leuprolide (Eligard <sup>MC</sup> )	7 725 \$	49 %
Coût d'acquisition du médicament <sup>b</sup>	6 733 \$	
Autres coûts <sup>c</sup>	992 \$	
Leuprolide (Lupron depot <sup>MC</sup> )	9 855 \$	16 %
Coût d'acquisition du médicament <sup>b</sup>	8 556 \$	
Autres coûts <sup>c</sup>	1 299 \$	
Triptoréline	8 315 \$	6 %
Coût d'acquisition du médicament <sup>b</sup>	7 169 \$	
Autres coûts <sup>c</sup>	1 146 \$	
Pour atteindre le coût moyen pondéré, le coût d'acquisition d'Orgovyx <sup>MC</sup> doit être réduit d'au moins :	Aucune baisse de prix n'est nécessaire	

s. o. : Sans objet.

a Ces proportions sont obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ dans la période du 1<sup>er</sup> février 2023 au 31 janvier 2024.

b Les coûts d'acquisition du médicament sont estimés à partir du prix de vente garanti soumis par le fabricant et ceux de la *Liste des médicaments* (avril 2024).

c Ces autres coûts incluent ceux d'administration, ceux des pertes en productivité, celui du bicalutamide administré en concomitance pour une proportion de patients (27 %) et ceux des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste.

Il ressort de cette analyse que le coût de traitement d'un patient par le rélugolix est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs (-1 772 \$).

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

Notons que lors de leur précédente évaluation, le dégarélix ([INESSS 2011](#)) et de la triptoréline ([INESSS 2014](#)) ont été jugés efficaces. Toutefois, l'efficacité de la buséreléline, de la goséreléline et du leuprolide (Eligard<sup>MC</sup>, Lupron Depot<sup>MC</sup>) n'est pas connue. [Il convient de rappeler qu'aucun des comparateurs n'a fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle.](#)

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

Selon les cliniciens consultés, l'offre de la TPA est bien comblée dans la province, la majorité des patients pouvant se faire administrer leurs injections de TPA par l'entremise d'un centre local de services communautaires (CLSC), de la clinique d'urologie ou par les programmes d'injection offerts par les compagnies offrant les différents agents de TPA. D'ailleurs, selon les cliniciens consultés, les programmes instaurés par les compagnies pharmaceutiques pour l'administration de la TPA sont utilisés de façon très différente selon les régions; certains cliniciens les utilisent rarement tandis que d'autres en font une utilisation presque exclusive. D'autres cliniciens mentionnent que ces programmes, surtout ceux offrant l'administration à domicile, ont un impact positif sur les patients qui habitent seuls ou sont en perte d'autonomie.

Le rélugolix est administré par voie orale; il n'est donc pas nécessaire pour le patient de se déplacer pour son administration ou d'avoir recours au déplacement d'une infirmière. Une mobilisation moins importante de ressources est donc prévue pour son administration. Une attention doit être portée au prolongement possible de l'intervalle QT, à la toxicité embryofœtale et aux nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec la glycoprotéine P (PGP). Les interactions médicamenteuses sont fréquentes chez les patients polymédicamentés. Une collaboration étroite entre des pharmaciens et les prescripteurs est de mise pour la gestion de ces interactions. Cependant, en cas d'interactions médicamenteuses importantes, les patients devraient être dirigés plutôt vers les agonistes de la LHRH, selon les cliniciens.

#### **Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse de minimisation des coûts a été retenue par l'INESSS pour évaluer l'efficacité du rélugolix. Conformément à ses modalités d'évaluation économique ([Avis aux fabricants 2024](#)), l'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire.

#### **CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI**

Il est recommandé au ministre d'inscrire Orgovyx<sup>MC</sup> sur les listes de médicaments pour le traitement du cancer de la prostate avancé. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- Le rélugolix induit une castration soutenue et il est non inférieur au leuprolide, traitement standard au Québec, sur ce paramètre. De plus, il induit une castration et une réponse de l'APS plus rapidement que le leuprolide, et ce, de façon statistiquement significative.
- Sur la base des résultats d'une MAeNR et de l'opinion des cliniciens consultés, le rélugolix semble avoir une efficacité et une innocuité comparables à celles de la triptoréline, de la goséreléline et du dégarélix pour le traitement du cancer de la prostate avancé.
- Le profil d'innocuité du rélugolix est jugé acceptable et il est comparable à celui des autres TPA.
- Le rélugolix représente une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement du cancer de la prostate avancé.

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

- L'ajout du rélugolix parmi les options de TPA offertes pourrait diminuer l'utilisation des ressources, en raison de sa voie d'administration.
- Le prix de vente garanti de 1 comprimé de 120 mg de rélugolix est de 9,00 \$. Son coût d'acquisition annuel (3 510 \$, puis 3 240 \$) se situe dans l'intervalle de ceux de ses comparateurs (2 900 à 5 077 \$).
- Une analyse de minimisation de coûts a été retenue pour évaluer l'efficacité du rélugolix. Il ressort de cette analyse que le coût du traitement sur 2 ans par le rélugolix est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs (-1 772 \$). Notons que lors de leur précédente évaluation, le dégarélix ([INESSS 2011](#)) et la triptoréline ([INESSS 2014](#)) ont été jugés efficaces. Toutefois, l'efficacité de la buséreléline, de la goséreléline et du leuprolide (Eligard<sup>MC</sup>, Lupron Depot<sup>MC</sup>) n'est pas connue.
- Bien que l'INESSS n'ait pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire puisqu'une analyse de minimisation des coûts a été retenue pour évaluer l'efficacité du rélugolix, des économies seraient attendues sur le budget de la RAMQ après son inscription.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Brenner DR, Poirier A, Woods RR, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2022. Canadian Medical Association Journal 2022;194(17):E601-7
- **Brown G, Belkoff L, Hafron JM, et coll.** Coadministration of Apalutamide and Relugolix in Patients with Localized Prostate Cancer at High Risk for Metastases. Target Oncol. 2023;18(1):95-103.
- **Burger HG, Kent JR et Kellie AE.** Determination of testosterone in human peripheral and adrenal venous plasma. J Clin Endocrinol Metab. 1964;24:432-41
- **Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et coll.** Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. Ann Oncol. 2019;30(12):1992-2003
- **Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer** : Statistiques canadiennes sur le cancer 2018. Toronto, ON : Société canadienne du cancer; 2018. Disponible à : [cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2018-FR.pdf](https://cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2018-FR.pdf)
- **de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et coll.** Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate Cancer. N Engl J Med 2019;381(26):2506-18.
- **De La Cerda J, Dunshee C, Gervasi L, et coll.** A Phase I Clinical Trial Evaluating the Safety and Dosing of Relugolix with Novel Hormonal Therapy for the Treatment of Advanced Prostate Cancer. Target Oncol. 2023;18(3):383-90.
- **Dearnaley DP, Saltzstein DR, Sylvester JE, et coll.** The Oral Gonadotropin-releasing Hormone Receptor Antagonist Relugolix as Neoadjuvant/Adjuvant Androgen Deprivation Therapy to External Beam Radiotherapy in Patients with Localised Intermediate-risk Prostate Cancer: A Randomised, Open-label, Parallel-group Phase 2 Trial. Eur Urol. 2020;78(2):184-92.
- **European Medicines Agency (EMA).** 24 avril 2022. Assessment report, Orgovyx, International non-proprietary name: relugolix. [En ligne. Page consultée le 15 avril 2024] Disponible à : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- **Fizazi K, Foulon S, Carles J, et coll.** Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. Lancet 2022;399(10336):1695-707.
- **Freedland SJ, de Almeida LM, De Giorgi U, et coll.** Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med. 2023;389(16):1453-65

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

- **Gil-Sierra MD, Alegre-Del Rey EJ, Alarcon de la Lastra-Romero C, et coll.** Use of docetaxel in low- and high-burden metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and assessment of subgroup analyses. *J Oncol Pharm Pract* 2021;27(7):1743-50.
- **Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et coll.** Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(17):1547-58.
- **Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et coll.** Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* 2011 Dec;20(10):1727-36.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Akeega<sup>MC</sup> – Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Québec. Qc :INESSS;2024b. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/f%C3%A9vrier\\_2024/Akeega\\_2024\\_01.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/f%C3%A9vrier_2024/Akeega_2024_01.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Erleada<sup>MC</sup> – Cancer de la prostate. Québec. Qc :INESSS;2020b. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juin\\_2020/Erleada\\_2020\\_05.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2020/Erleada_2020_05.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Firmagon<sup>MC</sup> – Cancer de la prostate. Québec. Qc :INESSS;2011. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juin\\_2011/W\\_Firmagon\\_2011\\_06\\_caviar.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2011/W_Firmagon_2011_06_caviar.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Nubeqa<sup>MC</sup> – Cancer de la prostate métastatique sensible à la castration. Québec. Qc :INESSS;2023a. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mai\\_2023/Mai\\_2023\\_2\\_publi\\_25\\_mai/Nubeqa\\_2023\\_05.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2023/Mai_2023_2_publi_25_mai/Nubeqa_2023_05.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Pluvicto<sup>MC</sup> – Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Québec. Qc :INESSS;2023b. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juin\\_2023/Pluvicto\\_2023\\_05.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2023/Pluvicto_2023_05.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Trelstar<sup>MC</sup> – Cancer de la prostate. Québec. Qc :INESSS;2014. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juin\\_2014/Trelstar\\_6mois\\_2014\\_06\\_CAV.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2014/Trelstar_6mois_2014_06_CAV.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Xofigo<sup>MC</sup> – Cancer de la prostate. Québec. Qc :INESSS;2015b. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juin\\_2015/Extrait\\_de\\_l\\_Avis\\_au\\_ministre\\_sur\\_Xofigo.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2015/Extrait_de_l_Avis_au_ministre_sur_Xofigo.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Xtandi<sup>MC</sup> – Cancer de la prostate métastatique sensible à la castration. Québec. Qc :INESSS;2020a. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Septembre\\_2020/Xtandi\\_CPSCm\\_2020\\_08.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2020/Xtandi_CPSCm_2020_08.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), GEOQ et DQC.** Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi Cancer de la prostate. Rédigé par Gino Boily, Jim Boulanger, Stéphanie Goulet et Marie-Christine Paquin. 2015a: Qc. p. 430. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/CEPO-GEOQ\\_Algorithme\\_cancer\\_prostate.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/CEPO-GEOQ_Algorithme_cancer_prostate.pdf)
- **James ND, Clarke NW, Cook A, et coll.** Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Int J Cancer* 2022;151(3):422-34.
- **Klotz L, Breau RH, Collins LL, et coll.** Maximal testosterone suppression in the management of recurrent and metastatic prostate cancer. *Can Urol Assoc J.* 2011;11(1-2):16.

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

- **Kokorovic A, So AI, Serag H et coll.** UPDATE – Canadian Urological Association Guideline on androgen deprivation therapy: Adverse events and management strategies. *Can Urol Assoc J* 2022;16(8):243-4.
- **Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et coll.** Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080-7.
- **Lin BJ, Chen KK, Chen MT, et coll.** The time for serum testosterone to reach castrate level after bilateral orchiectomy or oral estrogen in the management of metastatic prostatic cancer. *Urology*. 1994;43(6):834-7.
- **Morote J, Orsola A, Planas J, et coll.** Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2007;178(4 Pt 1):1290-5.
- **Mottet N, Van den Bergh RCN, Briers E, et coll.** EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020 Update. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2021;79(2):243-62.
- **Moul JW.** The evolving definition of advanced prostate cancer. *Rev Urol*. 2004;6(8):510–7.
- **National Cancer Institute (NCI).** SEER Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Consulté le 14 avril 2024. Disponible à : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** clinical practice guidelines in oncology, Prostate cancer. Version 4.2023. Disponible à : [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
- **Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, et coll.** Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*. 2000;56(6):1021-4.
- **Ongarello S, Steiner E, Feuerstein I, et coll.** Integration of tPSA and high-throughput mass spectrometry data improves prostate cancer prediction. *European Urology Supplements*, 2007;6(2):150.
- **Parker C, Castro E, Fizazi K, et coll.** Practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(9):1119-34.
- **Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).** Rapport annuel de gestion 2022-2023. Consulté en mai 2024. Disponible à : [https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/non\\_indexes/rapport-annuel-2022-2023.pdf](https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/non_indexes/rapport-annuel-2022-2023.pdf)
- **Saad F, Aprikian A, Finelli A et coll.** 2022 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J*. 2022;16(11):E506-15
- **Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et coll.** Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: Updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1402–18.
- **Shore ND, Saad F, Cookson MS, et coll.** Oral Relugolix for Androgen Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* . 2020;382(23):2187-96.
- **Statistiques du registre québécois du cancer (SRQC).** Québec (Québec) : mis à jour le 25 avril 2024. [En ligne. Page consultée le 2 mai 2024] Disponible à : [Statistiques du Registre québécois du cancer | Gouvernement du Québec \(quebec.ca\)](https://statistiques.du.registre.quebecois.du.cancer.gouv.qc.ca/)
- **So AI, Chi K, Danielson B, et coll.** 2022 UPDATE: Canadian urological association-Canadian urologic oncology group guideline: Metastatic castration-naïve and castration-sensitive prostate cancer – Full-text. *Can Urol Assoc J* 2022;16(12):E581-9.
- **Société canadienne du cancer.** Cancer de la prostate 2021. Consulté le 14 avril 2024. Disponible à : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/prostate>
- **Tombal B, Collins S, Morgans AK, et coll.** Impact of Relugolix Versus Leuprolide on the Quality of Life of Men with Advanced Prostate Cancer: Results from the Phase 3 HERO Study. *Eur Urol*. 2023;84(6):579-87.
- **Veldhuis JD, Liem AY, South S, et coll.** Differential impact of age, sex steroid hormones, and obesity on basal versus pulsatile growth hormone secretion in men as assessed in an ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(11):3209-22.

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

- **Zlotta A et Debruyne FMJ.** Expert opinion on optimal testosterone control in prostate cancer. *European Urology Supplements*, 2005;4(8):37-41.

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

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

## OZEMPIC<sup>MC</sup>

### *Diabète de type 2*

#### Avis transmis au ministre en juin 2024

**Marque de commerce :** Ozempic

**Dénomination commune :** Sémaglutide

**Fabricant :** N. Nordisk

**Forme :** Solution injectable sous-cutanée (stylo)

**Teneur :** 0,68 mg/ml (3 ml)

#### Inscription – Avec conditions

---

##### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Ozempic<sup>MC</sup> à la teneur de 0,68 mg/ml (3 ml) sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2, si les conditions suivantes sont respectées.

##### Conditions

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

##### Indication reconnue pour le paiement

Il s'agit du même libellé que celui qui figure sur les listes concernant le sémaglutide pour l'indication visée au moment de l'inscription de cette nouvelle teneur.

## Évaluation

##### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT ET VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Ozempic<sup>MC</sup> (sémaglutide) est un analogue du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). Il mime l'action de cette incrétine en se liant au récepteur spécifique GLP-1 des cellules bêta du pancréas, ce qui stimule la sécrétion d'insuline en présence d'une glycémie élevée, supprime la sécrétion de glucagon durant la période postprandiale, ralentit la vidange gastrique et augmente la satiété. Ozempic<sup>MC</sup> est approuvé par Santé Canada pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2, en monothérapie ainsi qu'en association avec la metformine, la metformine et 1 sulfonyleurée, la metformine ou 1 sulfonyleurée et 1 inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), ou la metformine et 1 insuline basale. Il s'administre 1 fois par semaine par voie sous-cutanée. Deux stylos préremplis à la teneur de 1,34 mg/ml (1,5 ml et 3 ml) sont présentement inscrits à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments; le format de 1,5 ml sert à administrer les doses de 0,25 mg ou 0,5 mg et celui de 3 ml, 1 dose maximale de 1 mg. Une autre teneur de 2,68 mg/ml (3 ml) a fait l'objet d'une recommandation d'inscription par l'INESSS ([INESSS 2024](#)) et est destinée à l'administration de

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

1 dose hebdomadaire de 2 mg. Toutefois, la décision du ministre est toujours en sursis. La présente évaluation porte sur la teneur de 0,68 mg/ml (3 ml). Les différentes teneurs d'Ozempic<sup>MC</sup> sont présentées dans le tableau récapitulatif suivant :

**Tableau récapitulatif des teneurs disponibles**

Marque de commerce	Ozempic <sup>MC</sup>			
Fabricant	Novo Nordisk			
Forme pharmaceutique	Stylo			
Teneur	0,68 mg/ml (3 ml)	1,34 mg/ml (1,5 ml)	1,34 mg/ml (3 ml)	2,68 mg/ml (3 ml)
Dose(s) permise(s) par le stylo	0,25 mg ou 0,5 mg	0,25 mg ou 0,5 mg	1 mg	2 mg
Voie d'administration	Sous-cutanée			
Statut d'inscription	En évaluation	Inscrit	Inscrit	Sursis

La valeur thérapeutique du sémaglutide a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement du diabète de type 2 ([INESSS 2019](#); [INESSS 2024](#)). Des données pharmacocinétiques non publiées indiquent que le stylo à la teneur de 0,68 mg/ml (3 ml) est bioéquivalent à celui à la teneur de 1,34 mg/ml (1,5 ml). La composition des 2 produits est identique, seule la concentration de sémaglutide diffère. L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'aucune différence cliniquement significative n'est attendue entre ces teneurs au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité.

#### Besoin de santé

Dans les derniers mois, le sémaglutide à la teneur de 1,34 mg/ml (1,5 ml et 3 ml) a subi certaines contraintes d'approvisionnement (RAMQ, Pénuries de médicaments Canada). Il existe donc un besoin d'options supplémentaires pour les patients nécessitant des doses de 0,25 mg, de 0,5 mg ou de 1 mg de sémaglutide afin de remédier à une éventuelle rupture de stock. La teneur de 0,68 mg/ml (3 ml) viendrait combler partiellement ce besoin, puisqu'elle est seulement bioéquivalente à celle de 1,34 mg/ml (1,5 ml).

**En conclusion**, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique d'Ozempic<sup>MC</sup> à la teneur de 0,68 mg/ml (3 ml) pour le traitement du diabète de type 2.

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

##### Coûts d'acquisition de la nouvelle teneur d'Ozempic<sup>MC</sup> et de son principal comparateur

Médicament	Forme	Teneur	Prix unitaire <sup>a</sup>
Sémaglutide, Sol. Inj. S.C. (stylo) Ozempic <sup>MC</sup> Novo Nordisk	Sol. Inj. S.C. (stylo)	0,68 mg/ml (3 ml)	195,06 \$
<b>Comparateur</b>			
Sémaglutide, Sol. Inj. S.C. (stylo) Ozempic <sup>MC</sup> Novo Nordisk	Sol. Inj. S.C. (stylo)	1,34 mg/ml (1,5 ml)	195,06 \$

Sol. Inj. S.C. : Solution injectable sous-cutanée.

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

À noter que la nouvelle teneur contient la même quantité de principe actif (2 mg) que le stylo de 1,34 mg/ml (1,5 ml) permettant l'administration de doses de 0,25 mg ou de 0,5 mg.

#### CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- La valeur thérapeutique d'Ozempic<sup>MC</sup> a déjà été reconnue par l'INESSS.
- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'aucune différence cliniquement significative n'est attendue entre les produits au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité.
- La nouvelle teneur représente une option supplémentaire pouvant répondre en partie aux problèmes d'approvisionnement en sémaglutide.
- Il convient de noter que la teneur d'Ozempic<sup>MC</sup> 1,34 mg/ml (1,5 ml et 3 ml) n'avait pas été jugée efficace lors de son évaluation par l'INESSS ([INESSS 2019](#)).
- Le remboursement de cette nouvelle teneur d'Ozempic<sup>MC</sup> ne devrait se faire qu'à coût nul, ou être générateur d'économies pour le régime général d'assurance médicaments ou les établissements de santé, et ce, en considérant les rabais et ristournes confidentiels des ententes d'inscription en vigueur pour le produit ou ses comparateurs.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Ozempic<sup>MC</sup> – Diabète de type 2. Québec. Qc :INESSS;2019. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Octobre\\_2019/Ozempic\\_2019\\_09.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2019/Ozempic_2019_09.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Ozempic<sup>MC</sup> – Diabète de type 2. Québec. Qc :INESSS;2024. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mars\\_2024/Ozempic\\_2mg\\_2024\\_02.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2024/Ozempic_2mg_2024_02.pdf)
- **Novo Nordisk Canada**. Monographie de produit OZEMPIC<sup>MC</sup>. Mississauga; août 2023.
- **Pénuries de médicaments Canada**. Disponible à : <https://www.penuriesdemedicamentscanada.ca/shortage/208495>
- **Régie de l'assurance maladie du Québec**. Tableau de suivi des ruptures de stock. Dernière mise à jour : 10 mai 2024; consulté le 13 mai 2024. Disponible à : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/Tableau-ruptures/tableau-suivi-ruptures.pdf>

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

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

**QULIPTA<sup>MC</sup>**

**Migraine**

## **Avis transmis au ministre en juin 2024**

**Marque de commerce :** Qulipta

**Dénomination commune :** Atogépant

**Fabricant :** AbbVie

**Forme :** Comprimé

**Teneurs :** 10 mg, 30 mg et 60 mg

## **Inscription – Avec conditions**

---

### **RECOMMANDATION**

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

### **Conditions**

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

### **Indication reconnue pour le paiement**

- ◆ pour le traitement prophylactique des migraines, chez les personnes ayant au moins 4, mais moins de 15 jours de migraine par mois et un diagnostic établi selon les critères de l'International Headache Society :
  - en cas d'intolérance ou de contre-indication à au moins 3 médicaments prophylactiques appropriés, dont au moins 1 antidépresseur tricyclique, 1 anticonvulsivant et 1 antihypertenseur, ou en cas d'inefficacité de ceux-ci.

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

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

Dans les demandes de poursuite du traitement, le prescripteur devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois, par rapport à la valeur de base, soit celle précédant la 1<sup>re</sup> administration d'un agent agissant sur le peptide lié au gène de la calcitonine (*calcitonin gene related peptide; CGRP*) ou sur son récepteur.

La durée maximale des autorisations subséquentes est de 12 mois.

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

L'autorisation est accordée à raison de 1 dose maximale quotidienne de 60 mg. L'utilisation concomitante de 2 médicaments ciblant le CGRP (c.-à-d. gépant ou anticorps contre le CGRP) pour le traitement prophylactique des migraines n'est pas permise.

## Évaluation

*L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué d'un pharmacien et de neurologues, dont la pratique est axée notamment sur le traitement de la migraine, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérimentiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'équipe projet et le CDP – Remboursement et accès.*

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'atogépant est un antagoniste sélectif du récepteur du peptide lié au gène de la calcitonine (*calcitonin gene related peptide*; CGRP) qui appartient à la classe des gépants. Le CGRP est un neuropeptide vasodilatateur qui module les signaux nociceptifs associés à la migraine. L'atogépant s'administre par voie orale 1 fois par jour. Il est indiqué « pour la prévention de la migraine épisodique (moins de 15 jours de migraine par mois) chez les adultes ».

### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de Qulipta<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication, évaluation réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC).

Le fabricant demande une indication de paiement qui cible une population plus restreinte que celle faisant l'objet de l'indication homologuée par Santé Canada, soit pour le traitement préventif de la migraine épisodique chez les adultes qui ont moins de 15 jours de migraine par mois et qui ont présenté une réponse insatisfaisante, une intolérance ou une contre-indication à au moins 2 médicaments prophylactiques à administration orale contre la migraine.

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

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

La migraine est une maladie neurologique qui affecte au moins 6,8 % de la population adulte québécoise (Ramage-Morin 2014). La prévalence de la migraine pourrait être sous-estimée, car plusieurs patients qui en souffrent n'ont pas reçu de diagnostic (O'Brien 1994). Elle peut survenir à tout âge, mais sa prévalence est plus grande chez les adultes au mitan de leur vie (Ramage-Morin). Les femmes en sont 2 à 3 fois plus affectées que les hommes (Ramage-Morin). Aux États-Unis, le pic d'incidence serait de 18,2 et 6,2 par 1 000 personne-années chez les femmes et les hommes, respectivement (Stewart 2008). Une rémission de la maladie est possible avec l'âge, bien que les raisons sous-jacentes à ce phénomène soient mal connues (Hugger 2023).

Le diagnostic de la migraine est clinique et repose sur les critères de l'*International Classification of Headache Disorders* (ICHD) établis par l'*International Headache Society* (IHS 2018). La migraine sans aura et la migraine avec aura sont les formes de migraines les plus fréquentes et elles se traitent de façon similaire (IHS, Ailani 2021a). Le diagnostic de la migraine sans aura se pose lorsqu'au moins 5 épisodes de céphalée ont eu lieu, chacun persistant pendant 4 à 72 heures, étant accompagné de nausées ou de vomissements, ou de photophobie et de phonophobie et d'au moins 2 des caractéristiques suivantes : atteinte unilatérale, qualité pulsatile, douleur d'intensité modérée à grave, aggravation lors d'activité physique. Environ  $\frac{1}{3}$  des patients migraineux ont une migraine avec aura (Ailani 2021a). Celle-ci est diagnostiquée lorsque se produisent au moins 2 épisodes de migraine précédés ou accompagnés de certains symptômes transitoires et d'apparition graduelle, dont des troubles visuels, sensoriels, moteurs ou langagiers (IHS).

Près des  $\frac{3}{4}$  des patients ayant reçu un diagnostic ont une migraine épisodique, c'est-à-dire des crises qui surviennent < 15 jours par mois (Richer 2022). Bien que l'IHS ne propose pas de classification formelle à cet égard, elle est fréquemment sous-catégorisée en migraine épisodique à basse fréquence ( $\leq 9$  jours de céphalées par mois) ou à haute fréquence (10 à < 15 jours de céphalées par mois) (Bigal 2008, IHS). Le diagnostic de migraine chronique est établi en présence de  $\geq 15$  jours de céphalées par mois pendant plus de 3 mois, dont  $\geq 8$  sont des jours de migraine (IHS). Il est à noter qu'il existe une fluctuation naturelle de la fréquence de la migraine faisant qu'elle peut se qualifier tour à tour de migraine épisodique ou chronique (Serrano 2017).

La migraine entraîne un fardeau considérable sur la qualité de vie des patients et affecte de façon notable leur fonctionnement. Les nausées, les vomissements, la photophobie et la phonophobie qui accompagnent les crises de migraine poussent les patients à éviter les activités physiques, à s'aliter et à préférer les endroits peu éclairés et calmes (Steiner 2019). Par ailleurs, puisque plusieurs facteurs peuvent favoriser le déclenchement d'une crise migraineuse (p. ex. la nutrition, la fatigue ou le stress) (Ailani 2021a), les patients modifient souvent leurs activités ou leur mode de vie non seulement en réponse à une crise, mais aussi pour en éviter une (Steiner 2019). De surcroît, certains symptômes comme la fatigue, l'irritabilité, la sensibilité ou des raideurs au cou peuvent perdurer après la crise, ce qui bouleverse le fonctionnement des patients même en dehors des épisodes de crise migraineuse (IHS 2018). La migraine diminue la productivité des travailleurs ou l'employabilité des personnes qui en sont affectées, de même leur participation aux activités familiales ou sociales (Sajobi 2019, Burton 2009, Stokes 2011, Cooke 2010, Ramage-Morin). Au niveau mondial, elle constitue la 2<sup>e</sup> cause d'années vécues avec une incapacité (Steiner 2020).

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

Plusieurs comorbidités sont observées chez les personnes souffrant de migraine, comme des problèmes cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, hypertension), psychiatriques (dépression, anxiété), neurologiques (épilepsie), de sommeil (insomnie, apnée du sommeil) ou des maladies inflammatoires (asthme, rhinite allergique) ou douloureuses (fibromyalgie, douleurs cervicales ou lombaires) (Buse 2020, Richer). Ces comorbidités surviendraient chez près de la moitié des patients atteints de migraine épisodique (Graves 2022).

### Traitements

La migraine ne se guérit pas. Un traitement de crise et un traitement prophylactique peuvent être utilisés conjointement afin de mieux contrôler la maladie. Le 1<sup>er</sup> vise à casser la crise migraineuse au moment où elle se produit, alors que le second cible la prévention de sa survenue. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité d'un traitement prophylactique sont sa capacité à réduire d'au moins 50 % la fréquence mensuelle des crises migraineuses et à améliorer le fonctionnement et la qualité de vie du patient (Ailani 2021a, Diener 2021).

Un essai d'environ 3 mois est généralement suffisant pour évaluer l'efficacité d'un traitement oral (Ailani 2021a, Diener 2021, Steiner 2019, Sacco 2022). Puisque la migraine est une maladie qui fluctue en fréquence et en gravité (Serrano), il est généralement recommandé d'instituer une pause thérapeutique après environ 1 an d'utilisation d'un traitement efficace afin d'évaluer le besoin de le poursuivre (Ailani 2021a, Steiner 2019, Sacco, Diener 2021).

Les différentes classes pharmacologiques utilisées pour le traitement prophylactique de la migraine (épisodique ou chronique) incluent les anticonvulsivants, les antihypertenseurs, les antidépresseurs ainsi que les médicaments ciblant le CGRP, comme les anticorps contre le CGRP ou son récepteur et les gépants (Pringsheim 2012, Steiner 2019, Ailani 2021a, Sacco, Charles 2024). Le choix du traitement préventif peut notamment être guidé par la présence de comorbidités (Ailani 2021a).

Les traitements oraux ayant une efficacité établie pour le traitement prophylactique de la migraine (Ailani 2021a) et inscrits sans restriction sur les listes sont, entre autres, le topiramate (Topamax<sup>MC</sup> et versions génériques), le propranolol (versions génériques), le divalproex sodique (Epival<sup>MC</sup> et versions génériques), l'acide valproïque (versions génériques), le timolol (versions génériques), le métoprolol (versions génériques) et le candésartan (Atacand<sup>MC</sup> et versions génériques). Ceux dont l'efficacité est probable sont notamment l'amitriptyline (Elavil<sup>MC</sup> et versions génériques), la venlafaxine (Effexor XR<sup>MC</sup> et versions génériques), l'aténolol (Tenormin<sup>MC</sup> et versions génériques), le nadolol (versions génériques) et le lisinopril (Zestril<sup>MC</sup> et versions génériques). Toutefois, parmi ces derniers, seuls le topiramate, le propranolol et le timolol sont homologués par Santé Canada comme traitement prophylactique de la migraine.

Selon les lignes directrices américaines, plusieurs médicaments oraux pour la prévention de la migraine ont une efficacité faible ou modérée et un taux d'effets indésirables (EI) modéré ou important (Ailani 2021a). De plus, des interactions médicamenteuses ou des contre-indications limitent leur utilisation (Ailani 2021a). Ainsi, bien qu'un traitement prophylactique puisse être bénéfique à plusieurs patients migraineux, les prophylaxies orales demeurent somme toute peu utilisées (Lipton 2007, Richer).

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

S'ajoutent aux médicaments oraux précédemment listés les traitements ciblant le CGRP. Des injections par voie sous-cutanée ou intraveineuse d'anticorps dirigés contre le CGRP ou son récepteur font partie des traitements prophylactiques de la migraine épisodique (Ailani 2021a, Charles 2024, Sacco). Évalués par l'INESSS, ceux-ci comprennent l'eptinézumab (Vyepti<sup>MC</sup>) ([INESSS 2023](#), [INESSS 2024](#)), l'érénumab (Aimovig<sup>MC</sup>) ([INESSS 2019](#)), le frémanézumab (Ajovy<sup>MC</sup>) ([INESSS 2021](#), [INESSS 2022](#)) et le galcanézumab (Emgality<sup>MC</sup>) ([INESSS 2022](#)). À l'exception de l'érénumab pour lequel le ministre a sursis à sa décision, ils sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments à certaines conditions, pour le traitement de la migraine épisodique et chronique ( $\geq 4$  jours de migraine par mois) qui est réfractaire à  $\geq 3$  traitements prophylactiques oraux antérieurs. Cette place dans la thérapie s'appuie principalement sur des raisons économiques. L'atogépant est le 5<sup>e</sup> agent ciblant le CGRP à être évalué par l'INESSS. Il se distingue des anticorps dirigés contre le CGRP ou son récepteur par son administration par voie orale.

### **Besoin de santé**

Malgré les nombreuses options thérapeutiques pour la prévention de la migraine, certains patients ne parviennent pas à obtenir un soulagement adéquat, éprouvent des EI qui affectent l'observance thérapeutique ou sont incommodés par une administration par injection. Il existe un besoin de nouvelles options de traitements au mode d'administration facilité, ciblant la physiopathologie de la migraine et ayant une efficacité et un profil d'innocuité favorables.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude ADVANCE (Ailani 2021b) et ses données d'innocuité à long terme (étude 309, Klein 2023) ainsi que l'étude ELEVATE (Tassorelli 2024) sont retenues pour l'évaluation. De plus, l'INESSS a apprécié les données à long terme de l'étude 302 (Ashina 2023) ainsi que celles d'une comparaison indirecte non publiée, soumise par le fabricant.

#### Étude ADVANCE

##### *Devis, but et population*

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'atogépant à celles d'un placebo. Il a été réalisé sur 910 adultes ayant un diagnostic de migraine (avec ou sans aura) depuis au moins 1 an, établi d'après les critères de la 3<sup>e</sup> édition de l'ICHD (ICHD-3). Pour être admis, les patients devaient être âgés de 18 à 80 ans inclusivement et avoir 4 à 14 jours de migraine par mois au cours des 4 semaines de la période de sélection et des 3 mois la précédant. Ils ne devaient pas avoir eu une réponse inadéquate à plus de 4 traitements prophylactiques oraux d'au moins 2 classes différentes, surutiliser les médicaments anti-migraineux, avoir d'autres diagnostics de céphalée ou présenter une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire cliniquement significative ou des anomalies hépatiques.

##### *Répartition, stratification et traitements*

La répartition aléatoire a été réalisée selon l'utilisation antérieure d'un traitement prophylactique (oui ou non). Les patients ont été répartis en 4 groupes pour recevoir 10, 30 ou 60 mg d'atogépant ou un placebo, administré par voie orale, 1 fois par jour, pendant 12 semaines. À la fin de la période de traitement comparative, les patients admissibles pouvaient être inclus dans une phase de prolongation où ils recevaient l'atogépant à raison de 60 mg par jour pendant 40 semaines afin d'évaluer l'innocuité de ce traitement à long terme (étude 309). Les traitements de crise de migraine usuels étaient permis.

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

### Paramètres d'évaluation et plan statistique

Le paramètre d'évaluation principal est la variation moyenne du nombre moyen de jours de migraine par mois à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales. Les paramètres d'évaluation secondaires incluent la variation moyenne du nombre moyen de jours de céphalées par mois et du nombre moyen de jours d'utilisation d'un traitement de la crise migraineuse (p. ex. les triptans) par mois, la proportion de patients atteignant une réduction  $\geq 50\%$  du nombre moyen de jours de migraine par mois ainsi que les variations du sous-score du domaine *Role Function-Restrictive* de la version 2.1 du questionnaire validé *Migraine-specific quality of life questionnaire* (MSQ-RFR) et des domaines *Performance of Daily Activities* (performance) et *Physical Impairment* (incapacité) du questionnaire *Activity Impairment in Migraine Diary* (AIM-D), tous évalués à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales. Les analyses statistiques des paramètres d'évaluation principal et secondaires précédemment cités ont été contrôlées selon un seuil bilatéral de 0,05 à l'aide d'une approche séquentielle prédéterminée et appliquée à chacune des doses d'atogé pant.

Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm), qui inclut tous les patients répartis aléatoirement et ayant reçu  $\geq 1$  dose d'atogé pant ou de placebo et chez qui sont évaluables au moins 1 donnée au départ et 1 donnée pendant la période à double insu, sont présentés dans le tableau suivant.

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude ADVANCE (Ailani 2021b)

Paramètre d'évaluation (semaine 12) <sup>a</sup>	Atogé pant 60 mg (n = 222)	Atogé pant 30 mg (n = 223)	Atogé pant 10 mg (n = 214)	Placebo (n = 214)
PARAMÈTRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL				
Nombre de jours de migraine <sup>b</sup>	-4,2	-3,9	-3,7	-2,5
Différence (IC95 %) c. placebo	-1,7 (-2,3 à -1,2)	-1,4 (-1,9 à -0,8)	-1,2 (-1,8 à -0,6)	
Valeur de p	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	
PARAMÈTRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES CLÉS				
Nombre de jours de céphalée <sup>c</sup>	-4,2	-4,0	-3,9	-2,5
Différence (IC95 %) c. placebo	-1,7 (-2,3 à -1,1)	-1,5 (-2,1 à -0,9)	-1,4 (-2,0 à -0,8)	
Valeur de p	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	
Nombre de jours d'utilisation des médicaments traitant les crises aiguës de migraine <sup>d</sup>	-3,9	-3,7	-3,7	-2,4
Différence (IC95 %) c. placebo	-1,5 (-2,0 à -1,0)	-1,3 (-1,8 à -0,8)	-1,3 (-1,8 à -0,8)	
Valeur de p	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	
Taux de réponse d'au moins 50 % <sup>e</sup>	60,8 %	58,7 %	55,6 %	29 %
Rapport de cotes (IC95 %) c. placebo	3,8 (2,6 à 5,7)	3,5 (2,4 à 5,3)	3,1 (2,0 à 4,6)	
Valeur de p	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	
Score MSQ-RFR <sup>f</sup>	31,2	30,5	30,3	20,4
Différence (IC95 %) c. placebo	10,8 (6,4 à 15,2)	10,1 (5,7 à 14,5)	9,9 (5,4 à 14,4)	
Valeur de p	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	
Score AIM-D performance <sup>g</sup>	-9,4	-8,6	-7,3	-6,1
Différence (IC95 %) c. placebo	-3,3 (-4,7 à -2,0)	-2,5 (-3,9 à -1,2)	-1,2 (-2,6 à 0,2)	
Valeur de p	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,09	
Score AIM-D incapacité <sup>h</sup>	-6,5	-6,0	-5,1	-4,0
Différence (IC95 %) c. placebo	-2,5 (-3,7 à -1,3)	-2,0 (-3,2 à -0,8)	-1,1 (-2,3 à 0,1)	
Valeur de p	p < 0,001	p = 0,002	p = 0,09	

AIM-D : *Activity Impairment in Migraine-Diary*; c. : Contre; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; MSQ-RFR : *Migraine-Specific*

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

---

*Quality of Life Questionnaire-Role Function Restrictive.*

- a Pour la population en intention de traiter modifiée.
  - b Variation moyenne du nombre mensuel moyen de jours de migraine durant les 12 semaines de traitement, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours. Exprimée par la différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.
  - c Variation moyenne du nombre mensuel moyen de jours de céphalée durant les 12 semaines de traitement, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours. Exprimée par la différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.
  - d Variation moyenne du nombre mensuel moyen de jours d'utilisation de n'importe quel médicament traitant les crises aiguës de migraine (p. ex. triptans) durant les 12 semaines de traitement, comparativement aux valeurs obtenues durant la période d'observation de 28 jours. Exprimée par la différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.
  - e Proportion de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine durant les 12 semaines de traitement, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.
  - f Variation moyenne du score du domaine *Role Function Restrictive* (RFR) au questionnaire *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire* (MSQ) à la semaine 12, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours. Le MSQ est un questionnaire validé de 14 items rempli par le patient, qui évalue les répercussions physiques et émotionnelles de la migraine sur le fonctionnement durant une période de rappel de 4 semaines. Il compte 3 domaines, dont le MSQ-RFR. Ce dernier comprend 7 items mesurant les effets restrictifs de la migraine sur le travail ou les activités quotidiennes ainsi que les loisirs et les relations avec la famille et les amis. Chaque item est évalué sur une échelle de 6 points. Les scores sont additionnés et convertis sur une échelle de 0 à 100, où un score plus élevé indique un meilleur fonctionnement. La différence minimale cliniquement significative entre les groupes est de 3,2 points (Cole 2009). Exprimée par la différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.
  - g Variation moyenne du score du domaine *Performance of Daily Activities* (performance) du questionnaire électronique journalier *Activity Impairment in Migraine-Diary* (AIM-D). Celui-ci comprend 7 items évaluant la facilité à accomplir les activités quotidiennes sur une échelle de 0 (pas du tout difficile) à 5 (je ne pouvais pas du tout le faire) (Lipton 2022). Le score est ramené à une échelle de 0 à 100. Une diminution du score indique une réduction des répercussions de la migraine.
  - h Variation moyenne du score du domaine *Physical Impairment* (incapacité) du questionnaire électronique journalier *Activity Impairment in Migraine-Diary* (AIM-D). Celui-ci comprend 4 items évaluant les limites physiques imposées par la migraine sur une échelle de 0 (pas du tout difficile) à 5 (je ne pouvais pas du tout le faire) (Lipton 2022). Le score est ramené à une échelle de 0 à 100. Une diminution du score indique une réduction des répercussions de la migraine.
- 

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon un élément dont l'importance clinique est incertaine puisque, de l'avis des cliniciens, la réponse aux traitements (efficacité ou innocuité) ne semble pas influencée par l'utilisation préalable d'un traitement prophylactique. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Le nombre de patients à l'étude est adéquat vu le calcul de taille d'échantillonnage effectué. Peu de participants ont été perdus de vue au suivi. Des déviations majeures du protocole sont survenues chez une proportion semblable de patients dans tous les groupes et celles-ci sont peu susceptibles d'influencer les résultats.
- Le paramètre d'évaluation principal ainsi que les paramètres secondaires sont jugés adéquats. Il s'agit de paramètres objectifs et subjectifs pertinents dans le contexte de la migraine.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants. Leurs analyses sont contrôlées pour éviter l'amplification de l'erreur de type 1, ce qui est approprié.
- La durée du suivi est adéquate et suffisante pour apprécier l'efficacité et l'innocuité de l'atogépanit en comparaison du placebo (Diener 2020). À la fin de cette étude, les patients admissibles ont pu participer à l'étude 309 de prolongation, qui évalue le profil d'innocuité de l'atogépanit utilisé jusqu'à un total de 52 semaines.

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

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient majoritairement des femmes (environ 89 %), d'origine caucasienne (83 %) et d'un âge moyen de près de 42 ans. En moyenne, un peu plus de ■ ans se sont écoulés depuis leur diagnostic de migraine.
- À l'inclusion, le nombre moyen de jours de migraine par mois, de jours de céphalée par mois et de jours d'utilisation d'un traitement de la crise migraineuse au cours des 3 derniers mois était de 7,3, 9,3, et 6,7, respectivement. Environ 70 % des patients ont déjà utilisé un traitement prophylactique de la migraine. Le score moyen MSQ-RFR, AIM-D performance et AIM-D incapacité était respectivement d'environ 45,6, 15,9 et 11,9 pour l'ensemble des patients.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont standards et jugés adéquats (Diener 2020). Ils ont permis, selon les cliniciens consultés, de sélectionner des patients susceptibles de représenter ceux qui sont traités par les praticiens de 1<sup>re</sup> ligne au Québec. Ils ne représentent cependant pas les patients qui consultent les spécialistes des céphalées, puisque, pour ce faire, ils doivent généralement avoir échoué à plusieurs prophylaxies.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, le choix du placebo est considéré comme adéquat (Diener 2020). Il aurait cependant été intéressant d'inclure un traitement prophylactique inscrit sur les listes des médicaments comme comparateur actif dans l'étude.

### *Efficacité*

Après 12 semaines de traitement, l'analyse du paramètre principal démontre que les 3 doses d'atogépart sont statistiquement supérieures au placebo pour réduire le nombre moyen de jours de migraine par mois, comparativement à la valeur initiale. Les analyses de sous-groupes suggèrent une efficacité similaire des 3 doses d'atogépart nonobstant l'utilisation antérieure d'un traitement prophylactique.

Les analyses des paramètres secondaires démontrent également que les 3 doses d'atogépart sont statistiquement supérieures au placebo pour réduire le nombre moyen de jours de céphalée par mois et de jours d'utilisation d'un traitement de la crise migraineuse. De plus, la proportion de patients atteignant le seuil de réduction d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois est statistiquement supérieure dans les groupes atogépart comparativement au groupe placebo.

Les résultats des paramètres secondaires MSQ-RFR, AIM-D performance et AIM-D incapacité démontrent que les doses de 30 et 60 mg d'atogépart sont statistiquement supérieures au placebo pour réduire les conséquences de la migraine sur le fonctionnement et la qualité de vie des patients. L'ampleur de la différence entre les groupes pour le score MSQ-RFR est supérieure à la différence minimale cliniquement significative établie à 3,2 points (Cole 2009). La valeur de la différence minimale cliniquement significative pour les 2 domaines du score AIM-D n'est pas connue.

Quant à l'innocuité, la proportion de patients ayant rapporté avoir eu au moins 1 EI est semblable dans les groupes atogépart (52 à 54 %) et placebo (57 %). La fréquence des EI liés au traitement était plus élevée dans les groupes atogépart (15 à 23 %) que dans le groupe placebo (9 %). L'incidence des EI n'était pas influencée par la dose d'atogépart utilisée. Les 3 EI le plus fréquemment rapportés étaient la constipation (6,9 à 7,7 % dans les groupes atogépart et 0,5 % dans le groupe placebo), les infections des voies respiratoires supérieures (3,9 à 5,7 % et 4,5 %) et la nausée (4,4 à 6,1 % et 1,8 %). Au total, 4 patients

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

(1,8 %) ont eu un EI grave : 2 dans le groupe atogépan 10 mg et 2 dans le groupe placebo. La survenue d'un EI a mené à l'arrêt du traitement chez 1,8 à 4,1 % des patients des groupes atogépan et 2,7 % des patients du groupe placebo.

Parmi les EI d'intérêt, 9 patients (5 dans les groupes atogépan et 4 dans le groupe placebo) ont eu une augmentation des enzymes hépatiques dépassant d'au moins 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN). Aucun EI de maladie hépatique grave ou de cas satisfaisant aux critères de la loi de Hy n'a été observé. [REDACTED] entre les groupes [REDACTED] concernant la proportion de patients ayant des changements cliniquement significatifs du rythme cardiaque ou de la pression sanguine.

### Étude 309

L'étude 309 est un essai de phase III multicentrique, de prolongation, à devis ouvert, réalisé sur 685 patients ayant suivi l'étude ADVANCE. Elle a pour but d'évaluer l'innocuité à long terme de l'atogépan, utilisé à raison de 1 dose quotidienne de 60 mg pendant 40 semaines.

Évalués sur les données issues des patients ayant reçu  $\geq 1$  dose d'atogépan, les paramètres portent notamment sur l'incidence des EI, les mesures d'enzymes hépatiques et les mesures de l'électrocardiogramme (ECG). Aucune information permettant d'évaluer l'efficacité à long terme de l'atogépan n'a été colligée, ce qui est déplorable. Les données d'innocuité sont descriptives, aucune hypothèse statistique n'est formellement testée.

Près des  $\frac{3}{4}$  des patients ont observé la période de traitement de l'étude et 3,2 % des patients ont abandonné à cause d'un EI. La durée moyenne et médiane de traitement était de 233,6 et 280 jours, respectivement.

Les résultats de cette étude à devis ouvert suggèrent que l'atogépan utilisé à raison de 1 dose quotidienne de 60 mg de façon prolongée est somme toute bien toléré. Au total, 63 % des patients ont eu au moins 1 EI qui était, pour la plupart, d'intensité légère à modérée. Le profil d'EI observé est similaire à celui décrit précédemment, avec un traitement de 12 semaines. Aucun EI nouveau ou inattendu n'a été signalé. Un EI considéré comme lié au traitement s'est produit chez 8,8 % des patients, les plus fréquents étant la constipation (1,6 %), la nausée (1,2 %) et la perte de poids (1,2 %). Un EI grave a été observé chez 3,4 % des patients et aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

Quant aux EI d'intérêt, 4 patients ont eu une élévation des enzymes hépatiques dépassant d'au moins 3 fois la LSN; cet événement s'est produit sans symptôme associé et la situation s'est normalisée sans traitement additionnel; 2 de ces cas sont considérés comme possiblement liés à l'atogépan. Il n'y a eu aucun cas répondant aux critères de la loi de Hy. Au repos, aucun patient n'a eu de changement de la pression systolique et 7 patients (1 %) ont eu des altérations possiblement cliniquement significatives de la pression diastolique. Les paramètres de l'ECG sont restés dans les valeurs normales chez la majorité des patients ayant au départ des valeurs normales (83,8 %). Enfin, une diminution et une augmentation du poids corporel  $\geq 7$  % sont survenues, respectivement, chez 24 et 9 % des patients au cours du traitement.

### Étude 302

L'étude 302 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but principal d'évaluer l'innocuité à long terme de l'atogépan en comparaison d'un traitement standard

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

(TS). Il a été réalisé sur 744 adultes souffrant de migraine épisodique, dont 637 patients nouvellement traités et 107 patients issus de l'étude CGP-MD-01. Cette dernière est un essai de phase IIb/III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, de bonne qualité méthodologique, qui a démontré qu'après 12 semaines de traitement aux doses homologuées, l'atogépanit réduit davantage qu'un placebo le nombre moyen de jours de migraine par mois (Goadsby 2020).

Les patients de l'étude 302 ont été répartis en 2 groupes (5 :2) pour recevoir pendant 52 semaines 60 mg par jour d'atogépanit ou 1 TS (p. ex. 1 anticonvulsivant, 1 antihypertenseur ou 1 antidépresseur). S'il s'avérait mal toléré, ce dernier pouvait, à tout moment, être cessé ou remplacé par un autre traitement.

Les paramètres d'innocuité d'intérêt incluent notamment l'incidence des EI et les mesures des paramètres hépatiques chez les patients ayant reçu  $\geq 1$  dose d'atogépanit. Seule une analyse descriptive de l'efficacité à long terme de l'atogépanit a été effectuée. Elle porte entre autres sur la variation du nombre moyen de jours de migraine par mois et de jours d'utilisation d'un traitement de la crise migraineuse par rapport au début de l'étude et la proportion de patients ayant une réduction  $\geq 50\%$  du nombre moyen de jours de migraine par mois, sur la population en ITTm.

Les patients du groupe atogépanit étaient majoritairement des femmes (88 %), âgées d'environ 43 ans, d'origine caucasienne (77 %), ayant, en moyenne, au départ 7,3 jours de migraine par mois et 6,6 jours d'utilisation d'un traitement de la crise migraineuse. Environ 68 % des patients ont observé la période de traitement de l'étude. Moins de 1 % des patients du groupe atogépanit ont abandonné à cause d'un manque d'efficacité. La durée moyenne de traitement à l'atogépanit était de 292 jours.

Le profil d'innocuité de l'atogépanit est cohérent avec celui rapporté dans l'étude ADVANCE et sa phase de prolongation, l'étude 309. Aucun EI nouveau ou inattendu n'a été signalé. Au total, 67 % des patients ont eu au moins 1 EI, majoritairement d'intensité légère à modérée. Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquents étaient la constipation (4,8 %), la nausée (2,9 %) et la fatigue (2,2 %). Près de 6 % des patients ont abandonné le traitement à cause de la survenue d'un EI. Deux décès ont eu lieu, considérés comme non liés au traitement. Une élévation des enzymes hépatiques dépassant d'au moins 3 fois la LSN a été détectée chez 2,4 % des patients du groupe atogépanit. À titre informatif, cette proportion était de 3,2 % dans le groupe TS. Aucun signal d'hépatotoxicité liée à l'utilisation de l'atogépanit n'a été détecté dans cette étude. Il n'y a eu aucun cas satisfaisant aux critères de la loi de Hy.

Dans l'ensemble, les résultats descriptifs d'efficacité suggèrent que les bénéfices que procure l'atogépanit se maintiennent durant la poursuite du traitement jusqu'à 52 semaines. Par exemple, la réduction du nombre de jours de migraine par mois était de 3,8 jours au cours du 1<sup>er</sup> mois de traitement et de 5,2 jours au 12<sup>e</sup> mois, et celle du nombre de jours d'utilisation d'un traitement de crise migraineuse était de 4,0 et 4,9 jours, respectivement. Quant à la proportion de patients ayant une réduction  $\geq 50\%$  du nombre moyen de jours de migraine par mois, elle est passée de 60 à 84 % entre le 1<sup>e</sup> et le 12<sup>e</sup> mois de traitement. Par ailleurs, l'utilisation prolongée de l'atogépanit semble procurer une amélioration soutenue du fonctionnement et de la qualité de vie, amélioration mesurée par les paramètres MSQ-RFR, AIM-D et HIT-6 (Lipton 2023).

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

## Étude ELEVATE

### *Devis, but et population*

Il s'agit d'un essai international de phase IIIb, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'atogépanit à celles d'un placebo. Il a été réalisé sur 315 adultes ayant un diagnostic de migraine (avec ou sans aura) depuis au moins 1 an d'après les critères de l'ICHD-3. Les critères d'admissibilité sont les mêmes que ceux de l'étude ADVANCE, si ce n'est qu'il s'y ajoute l'exigence d'avoir eu l'échec de 2 à 4 classes de traitements prophylactiques oraux. Cet échec était défini par l'absence d'efficacité, c'est-à-dire l'absence de réduction significative de la fréquence des jours de migraine après l'essai adéquat d'au moins 2 mois à une dose thérapeutique au cours des 7 dernières années précédant la sélection, ou un problème de tolérabilité, c'est-à-dire l'interruption du traitement à cause d'EI.

### *Répartition, stratification et traitements*

La répartition aléatoire a été réalisée selon la région (Amérique du Nord ou Europe), le nombre de jours de migraine par mois durant la période de sélection (4 à < 8 et  $\geq$  8 jours) et le nombre de classes de traitements prophylactiques antérieurs qui ont échoué chez les patients (2 et > 2 classes). Les patients ont été répartis pour recevoir 60 mg d'atogépanit ou un placebo, administrés par voie orale, 1 fois par jour, pendant 12 semaines. Les traitements de crise de migraine usuels étaient permis.

### *Paramètres d'évaluation et plan statistique*

Le paramètre d'évaluation principal est la variation moyenne du nombre moyen de jours de migraine par mois à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales. Les paramètres d'évaluation secondaires incluent la proportion de patients atteignant une réduction  $\geq$  50 % du nombre moyen de jours de migraine par mois, la variation moyenne du nombre moyen de jours de céphalées par mois, du nombre moyen de jours d'utilisation d'un traitement de la crise migraineuse, ainsi que les variations du score MSQ-RFR et du score total *Headache Impact Test 6-Items* (HIT-6), évalués à la semaine 12, par rapport aux valeurs initiales. Les analyses statistiques des paramètres d'évaluation principal et secondaires précédemment cités ont été contrôlées selon un seuil bilatéral de 0,05 à l'aide d'une approche séquentielle prédéterminée.

Les principaux résultats, présentés dans le tableau suivant, ont été obtenus sur la population *Off-treatment hypothetical estimand* (OTHE). Celle-ci correspond à l'ensemble des patients répartis aléatoirement, ayant reçu au moins 1 dose de traitement, ayant des données évaluables au départ et ayant au moins 1 donnée évaluable dans les 4 semaines suivant la répartition aléatoire au cours de la période de traitement à double insu, peu importe que le traitement soit encore administré ou qu'il ait été cessé.

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

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude ELEVATE (Tassorelli 2024)

Paramètre d'évaluation (semaine 12) <sup>a</sup>	Atogé pant 60 mg (n = 154)	Placebo (n = 155)	RC ou différence (IC95 %); valeur p
PARAMÈTRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL			
Nombre de jours de migraine <sup>b</sup>	-4,2	-1,9	-2,4 <sup>c</sup> (-3,2 à -1,5) p < 0,0001
PARAMÈTRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES CLÉS			
Taux de réponse d'au moins 50 % <sup>d</sup>	51 %	18 %	4,8 <sup>e</sup> (2,9 à 8,1) p < 0,0001
Nombre de jours de céphalée <sup>f</sup>	-4,1	-1,9	-2,2 <sup>c</sup> (-3,1 à -1,3) p < 0,0001
Nombre de jours d'utilisation des médicaments traitant les crises aiguës de migraine <sup>g</sup>	-3,7	-1,1	-2,6 <sup>c</sup> (-3,4 à -1,9) p < 0,0001
Score MSQ-RFR <sup>h</sup>	■	■	■
Score HIT-6 <sup>i</sup>	■	■	■

HIT-6 : *Headache Impact Test 6 items*; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; MSQ-RFR : *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire-Role Function Restrictive*; RC : Rapport de cotes.

- a Pour la population *Off-Treatment Hypothetical Estimand* correspondant à l'ensemble des patients répartis aléatoirement, ayant reçu au moins 1 dose de traitement, ayant des données évaluables au départ et ayant au moins 1 donnée évaluable dans les 4 semaines suivant la répartition aléatoire au cours de la période de traitement en double aveugle, peu importe que le traitement soit encore administré ou qu'il ait été cessé.
- b Variation moyenne du nombre mensuel moyen de jours de migraine durant les 12 semaines de traitement, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours. Exprimée par la différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.
- c Différence par rapport au placebo.
- d Proportion de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % du nombre mensuel de jours de migraine durant les 12 semaines de traitement, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours.
- e Rapport de cotes contre le placebo.
- f Variation moyenne du nombre mensuel moyen de jours de céphalée durant les 12 semaines de traitement, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours. Exprimée par la différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.
- g Variation moyenne du nombre mensuel moyen de jours d'utilisation de n'importe quel médicament traitant les crises aiguës de migraine (p. ex. triptans) durant les 12 semaines de traitement, comparativement aux valeurs obtenues durant la période d'observation de 28 jours. Exprimée par la différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.
- h Variation moyenne du score du domaine *Role Function Restrictive* (RFR) au questionnaire *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire* (MSQ) à la semaine 12, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours. Le MSQ est un questionnaire validé de 14 items rempli par le patient, qui évalue les répercussions physiques et émotionnelles de la migraine sur le fonctionnement durant une période de rappel de 4 semaines. Il compte 3 domaines, dont le MSQ-RFR. Ce dernier comprend 7 items mesurant les effets restrictifs de la migraine sur le travail ou les activités quotidiennes ainsi que les loisirs et les relations avec la famille et les amis. Chaque item est évalué sur une échelle de 6 points. Les scores sont additionnés et convertis sur une échelle de 0 à 100, où un score plus élevé indique un meilleur fonctionnement. La différence minimale cliniquement significative entre les groupes est de 3,2 points (Cole 2009). Exprimée par la différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.
- i Variation moyenne du score au questionnaire *Headache Impact Test 6 items* (HIT-6) à la semaine 12, comparativement à la valeur initiale obtenue durant la période d'observation de 28 jours. Le HIT-6 est un questionnaire validé servant à évaluer les conséquences des céphalées sur les capacités fonctionnelles et le bien-être des patients. Les 6 items évalués portent sur le niveau de fonctionnement social et cognitif, la capacité d'effectuer les activités usuelles (dont le travail), la douleur, la vitalité et la détresse psychologique. Plus le score est élevé, plus les céphalées ont un effet négatif. La valeur minimale cliniquement significative de la différence entre les groupes est de 1,5 point (Smelt 2014). Exprimée par la différence de la moyenne des moindres carrés entre les groupes.

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

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon des éléments jugés pertinents. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- L'étude comporte un nombre suffisant de participants selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable. Bien que près de 2 fois plus de patients du groupe atogépant (8,3 %) aient été perdus de vue au suivi comparativement au groupe placebo (4,4 %), le taux d'abandon est jugé faible et les différences entre les groupes sont peu susceptibles d'influencer les résultats. Des déviations majeures du protocole sont survenues chez une proportion semblable de patients dans les 2 groupes et celles-ci sont considérées comme ayant peu d'influence sur l'interprétation des résultats.
- Les paramètres d'évaluation principal et secondaires choisis sont des paramètres objectifs et subjectifs pertinents dans le contexte de la migraine. Leur évaluation sur une population OTHE constitue une approche plus conservatrice qu'une analyse effectuée sur une population en ITTm.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants. Leurs analyses sont contrôlées pour éviter l'amplification de l'erreur de type 1.
- La durée du suivi est appropriée et suffisante pour l'évaluation du paramètre principal (Diener 2020). À la fin de cette étude, les patients admissibles pouvaient continuer à recevoir l'atogépant dans le cadre d'une étude de prolongation à devis ouvert d'une durée de 156 semaines, laquelle étude est en cours.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient majoritairement des femmes (90 %), d'origine caucasienne (96 %), vivant en Europe (87 %) et d'un âge moyen de 42 ans. Le délai moyen depuis le diagnostic de migraine était de 20 ans.
- À l'inclusion, le nombre moyen de jours de migraine par mois, de jours de céphalées par mois et de jours d'utilisation d'un traitement de la crise migraineuse au cours des 3 derniers mois était d'environ 9, 10 et 7,5 jours, respectivement. Le score moyen du MSQ-RFR et du HIT-6 était respectivement d'environ ■ et ■ dans les 2 groupes.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont standards et jugés appropriés (Diener 2020). De l'avis des cliniciens consultés, la population étudiée est jugée représentative de celle qui serait traitée au Québec par les neurologues et les spécialistes des céphalées.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, le choix du placebo est considéré comme adéquat (Diener 2020). Bien que cela aurait complexifié le devis et le déroulement de l'étude, il aurait été intéressant d'inclure un comparateur actif reconnu et inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de la migraine épisodique réfractaire aux prophylaxies orales usuelles, comme un anticorps contre le CGRP ou son récepteur.

### *Efficacité*

Après 12 semaines de traitement, les résultats du paramètre principal démontrent que l'atogépant est statistiquement supérieur au placebo pour réduire le nombre moyen de jours de migraine par mois, comparativement à la valeur initiale. L'effet placebo est celui qui est attendu chez cette population de

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

patients. Les résultats des analyses de sensibilité effectuées pour prendre en compte les données manquantes sont cohérents avec ceux de l'analyse principale. Les résultats des analyses de sous-groupes (notamment selon le nombre d'échecs antérieurs d'un traitement prophylactique et selon le nombre de jours de migraine par mois au départ) appuient ceux de l'analyse principale. En outre, les résultats des analyses effectuées sur la population en ITTm ainsi que des analyses de sensibilité et de sous-groupes sur cette même population corroborent les résultats obtenus sur la population OTHE.

Les résultats des paramètres secondaires clés démontrent que l'atogépant est également statistiquement supérieur au placebo pour réduire  $\geq 50\%$  le nombre moyen de jours de migraine par mois et pour réduire le nombre moyen de jours de céphalée par mois et de jours d'utilisation d'un traitement de la crise migraineuse.

Quant aux paramètres secondaires MSQ-RFR et HIT-6, qui évaluent les conséquences de la migraine sur le fonctionnement des patients, les différences entre les groupes sont en faveur de l'atogépant et surpassent la valeur minimale cliniquement significative de 3,2 et de -1,5, respectivement (Cole, Smelt 2014).

En ce qui a trait à l'innocuité, le profil d'innocuité observé est similaire à celui rapporté dans l'étude ADVANCE. La proportion de patients ayant rapporté au moins 1 EI est semblable dans les groupes atogépant et placebo (52 et 54 %). La fréquence des EI liés au traitement était plus élevée avec l'atogépant (20 %) qu'avec le placebo (9 %). Les 3 EI le plus fréquemment rapportés étaient la constipation (8 % pour le groupe atogépant et 2 % pour le groupe placebo), la nausée (5 et 2 %) et la perte d'appétit (3 et 0 %). Au total, 4 patients du groupe atogépant (3 %) ont eu un EI grave. La survenue d'un EI a mené à l'arrêt du traitement chez 2 et 1 % des patients traités à l'atogépant et par le placebo.

Aucun EI d'intérêt spécifique à l'étude (p. ex. élévation des enzymes hépatiques, cas correspondant aux critères de la loi de Hy) n'a été signalé avec l'atogépant. Aucune différence entre les groupes n'est observée en ce qui concerne la proportion de patients ayant des changements cliniquement significatifs du rythme cardiaque ou de la pression sanguine. Seul 1 patient du groupe atogépant a présenté une tachycardie ventriculaire, considérée comme un EI grave non lié au traitement.

#### Comparaison indirecte

Les comparateurs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'atogépant selon l'indication ciblée par le fabricant sont les anticorps dirigés contre le CGRP (eptinézumab, frémanézumab, et galcanézumab) ou son récepteur (érenumab). En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAenR), non publiée. Elle a pour but de déterminer l'efficacité et l'innocuité relatives de l'atogépant à celles des anticorps dirigés contre le CGRP ou son récepteur, chez des adultes atteints de migraine épisodique réfractaire à au moins 2 traitements prophylactiques oraux. Les données cliniques sont tirées de l'étude ELEVATE ainsi que des études LIBERTY (Reuter 2018), CONQUER (Mulleners 2020), FOCUS (Ferrari 2019) et DELIVER (Ashina 2022). Dans les évaluations antérieures de chacun des comparateurs, l'INESSS les a toutes appréciées et jugées de bonne qualité méthodologique ([INESSS 2019](#), [INESSS 2021](#), [INESSS 2022](#), [INESSS 2023](#)). Il s'agit d'études de phase III ou IIIb, à répartition aléatoire et contre placebo, d'une durée de 12 semaines, comprenant des patients atteints de migraine épisodique ou chronique, chez qui 2 à 4 traitements prophylactiques ont échoué; les données analysées ne proviennent que des patients souffrant de migraine épisodique.

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

Les comparaisons retenues comme les plus pertinentes sont celles portant sur l'éptinézumab, le frémanézumab et le galcanézumab, car ces comparateurs sont inscrits sur les listes. La comparaison avec l'érénumab est également intéressante, car, bien qu'il ne soit pas inscrit sur les listes, sa valeur thérapeutique a été reconnue par l'INESSS. Les paramètres d'évaluation de l'efficacité incluent le nombre moyen de jours de migraine par mois, de jours d'utilisation d'un traitement de la crise migraineuse et le taux de réponse, défini par une réduction  $\geq 50\%$  du nombre moyen de jours de migraine par mois.

Les paramètres d'innocuité incluent le taux d'EI et le taux d'abandon du traitement, occasionné par un EI. Cependant, comme les données d'innocuité n'ont pas été rapportées spécifiquement pour les patients atteints de migraine épisodique dans les études précédemment listées, l'évaluation de l'innocuité a été effectuée à partir des données provenant d'autres études menées chez des patients souffrant de migraine épisodique non réfractaire à un traitement prophylactique. Ces études incluent principalement les études de phase III précédemment appréciées par l'INESSS lors de l'évaluation de chacun des comparateurs.

Tous les paramètres sont analysés à la semaine 12.

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

- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée somme toute adéquate malgré certaines limites.
- Des informations manquent pour apprécier les détails de la stratégie de recherche ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion.
- Toutes les études pertinentes dans le cadre de l'évaluation comparative de l'efficacité semblent avoir été répertoriées. Cependant, le nombre d'études incluses est faible, ce qui influence la puissance des résultats et ainsi que leur précision.
- Les analyses d'efficacité portent sur les données obtenues à la dose de 60 mg d'atogépant, alors que celles de l'innocuité ont utilisé les données obtenues aux doses de 10, 30 et 60 mg.
- Les comparateurs choisis et leurs posologies sont adéquats. Par contre, la fréquence et le mode d'administration des médicaments analysés varient, ce qui pourrait influencer l'ampleur de la réponse au placebo (Tepper 2023). Des ajustements ont été appliqués afin de tenter de minimiser l'hétérogénéité de la réponse au placebo entre les études. Cependant, des informations manquent pour apprécier la pertinence de cette correction et son influence sur les résultats.
- Les paramètres d'efficacité choisis sont adéquats et cliniquement pertinents.
- Comme les données de certains paramètres sont manquantes pour 2 comparateurs (l'éptinézumab et le frémanézumab), ceux-ci n'ont pas été inclus dans le réseau des paramètres concernés. Cette absence de comparaison de l'atogépant avec l'éptinézumab et le frémanézumab engendre une incertitude sur la généralisation des résultats obtenus avec les autres anticorps pour ces paramètres. Cependant, l'INESSS a précédemment reconnu une efficacité et une innocuité similaire de tous les anticorps ciblant le CGRP ou son récepteur ([INESSS 2021](#), [INESSS 2022](#), [INESSS 2023](#)).
- La MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne. Un modèle à effet fixe et à effet aléatoire a été utilisé et des analyses exploratoires ont été effectuées. Les analyses principales sont issues du modèle à effet fixe, ce qui semble adéquat compte tenu du petit nombre d'études et de la similitude de leurs devis, de leurs durées et de leurs populations ciblées.
- L'hétérogénéité ( $I^2$ ) a été évaluée pour chaque paramètre. Bien que généralement acceptable pour l'ensemble des paramètres analysés, la valeur  $I^2$  pourrait en revanche être peu informative de

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

l'hétérogénéité compte tenu du faible nombre de comparaisons. Aucune exploration des sources possibles d'hétérogénéité n'a été effectuée.

- Les caractéristiques de départ des patients, qui peuvent constituer des facteurs modificateurs de l'effet, ne sont pas rapportées dans toutes les études. Cependant, celles qui sont consultables apparaissent globalement similaires. Elles sont peu susceptibles d'influencer les résultats. Il en va de même pour les définitions des différents paramètres utilisés dans les études.
- Il n'y a pas eu d'évaluation comparative de la qualité de vie ni de l'efficacité à long terme.

Globalement, les résultats des analyses suggèrent que l'atogépan, à 1 dose de 60 mg, et les anticorps contre le CGRP ou son récepteur auraient une efficacité à court terme relativement similaire chez les patients atteints de migraine épisodique réfractaire à au moins 2 traitements prophylactiques oraux.

Quant à l'innocuité, les données n'ont pu être analysées que chez les patients qui ont une migraine épisodique et qui n'ont pas d'échec des traitements prophylactiques oraux. Chez cette population, le profil d'innocuité de l'atogépan (10, 30 ou 60 mg) semble similaire à celui des anticorps contre le CGRP ou son récepteur. Selon les cliniciens consultés, ces résultats sont généralisables à tous les patients ayant une migraine épisodique. Par ailleurs, une comparaison naïve du profil d'innocuité de l'atogépan rapporté dans les études ADVANCE et ELEVATE corrobore ces résultats. Par conséquent, l'INESSS est d'avis que l'efficacité et l'innocuité d'un traitement à court terme par l'atogépan sont considérées comme similaires à celles des anticorps ciblant le CGRP ou son récepteur.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation de l'atogépan, l'INESSS a reçu une communication de l'association Migraine Québec. Cette communication inclut la perspective de 258 adultes québécois, recueillie par le biais d'un sondage concernant les anticorps contre le CGRP et effectué en 2021 auprès de ses membres. Elle intègre également les résultats d'un sondage en ligne sur la qualité de vie, réalisé en 2021 par Migraine Canada auprès de 1 165 Canadiens souffrant de migraine, ou de leurs proches, de même que les messages partagés sur les réseaux sociaux de Migraine Québec et de 2 organismes américains, *Move against Migraine* et *Qulipta (Atogepant) for Migraine*.

En cohérence avec l'épidémiologie de la migraine, les témoignages proviennent principalement de femmes âgées de 30 à 60 ans. La majorité (50 à 65 %) des répondants souffrent de migraine chronique. Sans faire de distinction entre les formes épisodique et chronique, la communication illustre les répercussions de la migraine sur tous les aspects de la vie des patients et de celle de leurs proches, notamment sur les activités professionnelles, familiales et sociales. En plus d'être douloureuse et d'affecter la cognition et la concentration, la crise migraineuse oblige souvent la personne atteinte à cesser ses activités, à s'isoler ou à s'aliter. Seule la moitié des répondants est en mesure de travailler. Les personnes atteintes de migraine vivent dans la crainte constante de la prochaine crise, ont le sentiment de ne pas avoir de contrôle sur leur vie et d'être un fardeau pour leurs proches. La maladie engendre une détresse, un épuisement physique et émotionnel et peut entraîner des conséquences financières. Elle peut aussi mener à des symptômes dépressifs ou suicidaires. Quant aux proches, ils mentionnent ressentir un sentiment d'impuissance à soulager la personne migraineuse et des frustrations associées aux changements d'activités prévues à leur horaire à cause de la survenue de crises.

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

Les répondants considèrent que le nombre actuel de traitements prophylactiques demeure somme toute limité et que l'accès à certains est freiné notamment par le long délai pour consulter un neurologue ou un spécialiste des céphalées. Ils soulignent qu'il est important pour eux d'avoir accès à plusieurs options thérapeutiques, car la réponse au traitement varie d'un patient à l'autre. Par ailleurs, les patients jugent que les traitements reçus améliorent peu ou pas leur maladie; seulement 20 à 25 % des personnes sondées se disent satisfaites des options actuelles. En effet, en plus d'avoir une efficacité généralement limitée, les médicaments oraux préventifs usuels causent chez la majorité des répondants des EI qui s'ajoutent à l'invalidité liée à la maladie. Qui plus est, alors que l'invalidité due à la maladie est ponctuelle, en relation avec les crises, celle imposée par les EI de ces médicaments se produit en dehors des crises, de manière continue, ce qui est inacceptable pour une population active. La mauvaise tolérabilité des traitements prophylactiques oraux est la raison principale de leur abandon. Les patients ayant utilisé les anticorps dirigés contre le CGRP ou son récepteur ont généralement obtenu des résultats satisfaisants. Cependant, plusieurs d'entre eux mentionnent avoir eu des problèmes liés au mode d'administration, comme de la douleur, des démangeaisons, de l'enflure ou des difficultés liées à l'auto-injection. De plus, certains ont une phobie des aiguilles et d'autres ont rapporté une diminution de l'efficacité des anticorps dans le cas d'une utilisation à plus long terme.

Ainsi, selon ces témoignages, il existe un besoin d'avoir accès à de nouveaux traitements prophylactiques efficaces, bien tolérés, faciles à administrer, dont l'efficacité se maintient dans le cas d'un usage prolongé, qui permettent le retour à un fonctionnement normal et à l'employabilité des personnes atteintes et qui améliorent leur qualité de vie et celle de leurs proches.

Au moment du sondage, aucun patient québécois ou canadien n'avait fait l'expérience de l'atogéant. Cependant, les répondants estiment que son administration orale représente un avantage pour la majorité des patients. Les patients américains ayant utilisé l'atogéant rapportent une réduction de l'intensité douloureuse et de la fréquence des crises migraineuses ainsi qu'une amélioration de leur fonctionnement et de leur qualité de vie. L'atogéant s'est avéré efficace chez les personnes ayant précédemment utilisé plusieurs autres traitements prophylactiques. Des problèmes digestifs (nausée, constipation, diarrhée, perte ou gain de poids), une perte de cheveux ou des étourdissements ont été mentionnés par les patients ayant utilisé le médicament. Certains patients ont indiqué prendre l'atogéant avant le coucher à cause de la fatigue et de la somnolence qu'il cause. Selon les témoignages, les EI ont tendance à s'estomper dans le cas d'une prise continue et sont considérés comme être de moindre importance en comparaison des bénéfices découlant de l'utilisation de l'atogéant.

Enfin, les répondants font valoir qu'un épisode migraineux comporte plusieurs phases (prodrome, aura, céphalée, postdrome) qui peuvent toutes être inconfortables pour les patients. Selon eux, l'évaluation de l'efficacité d'un traitement, basée seulement sur la fréquence des crises douloureuses de migraine, sous-estimerait l'efficacité globale d'un médicament. L'exigence d'avoir eu l'échec d'autres médicaments prophylactiques oraux avant de pouvoir utiliser les traitements prophylactiques récents est source de détresse importante pour certains patients qui éprouvent des EI hautement invalidants avec les prophylaxies orales usuelles.

### **Perspective du clinicien**

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu 4 communications de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

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

### La migraine et sa prise en charge

Les cliniciens confirment que la migraine est une maladie fréquente, silencieuse, invalidante qui demeure sous-diagnostiquée. Influencée par de nombreux facteurs, la maladie fluctue au cours de la vie. Quoique le fardeau de la forme chronique soit considéré comme plus élevé que celui de la forme épisodique, les répercussions de cette dernière, notamment au travail, sont sous-estimées, d'après les cliniciens. Certains patients pourraient voir leur migraine épisodique évoluer vers la forme chronique. Ce risque serait plus important chez les patients ayant une migraine épisodique à haute fréquence. Faute de traitement efficace et bien toléré, la forme chronique pourrait se développer chez les patients à risque (Lipton 2015).

La prise en charge de la migraine, peu importe sa forme, est personnalisée et guidée principalement par ses répercussions sur le fonctionnement quotidien du patient. Une prophylaxie peut être envisagée lorsque les crises migraineuses augmentent en fréquence, en sévérité ou en durée, comme objectivé dans le calendrier des crises de migraines rempli par le patient, ou lorsqu'elles se traduisent par une invalidité importante du patient.

En raison de leur statut d'inscription sans restriction sur les listes des médicaments, les traitements prophylactiques oraux utilisés en 1<sup>re</sup> intention par les cliniciens incluent les anticonvulsivants, les antidépresseurs ou les antihypertenseurs. La présence de comorbidité (p. ex. dépression, anxiété, hypertension) chez le patient peut guider le choix de traitement. Les cliniciens observent que certains patients sont cependant réticents à utiliser un médicament indiqué pour une maladie dont ils ne souffrent pas, préférant utiliser un traitement ciblant spécifiquement la physiopathologie de la migraine. Bien que plusieurs patients retirent des bénéfices de leur usage, les cliniciens confirment que ces prophylaxies orales ont généralement une efficacité modeste et un profil d'innocuité défavorable, ce qui limite leur utilisation. Certains EI (p. ex. gain de poids, réduction de la pression artérielle) sont particulièrement inacceptables pour leurs patients qui sont actifs et généralement en bonne santé physique et qui pourraient alors préférer s'abstenir de tout traitement.

Les anticorps contre le CGRP sont, selon les cliniciens consultés, des agents bien tolérés et efficaces chez ceux qui y répondent, et faciles à prescrire, car ils ne nécessitent pas de titration, contrairement à certains prophylactiques oraux. De plus, leur mécanisme d'action ciblant la physiopathologie de la migraine rend les patients plus enclins à les recevoir. Leur administration par injection constituerait un frein seulement pour une minorité de patients et leur longue demi-vie peut être désavantageuse en cas de planification de grossesse. En raison de son indication de paiement sur les listes, ils peuvent être instaurés seulement en cas d'intolérance ou de contre-indication à au moins 3 médicaments prophylactiques oraux, ou en cas d'inefficacité de ces derniers. Par conséquent, ils sont généralement prescrits par des médecins spécialistes dans le traitement de la migraine, principalement des neurologues. Les cliniciens soulignent qu'ils souhaiteraient pouvoir avoir accès aux anticorps contre le CGRP plus précocement, voire en 1<sup>re</sup> intention pour certains patients, mais reconnaissent que leur place dans la thérapie est actuellement tributaire de leurs coûts élevés.

L'efficacité d'un traitement prophylactique, quel que soit son mode d'action, est généralement évaluée en pratique après un essai d'au moins 2 mois d'utilisation à dose efficace, et se définit par une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois, une réduction du nombre de traitements de

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

crise utilisés ou une amélioration subjective du fonctionnement (p. ex. absence du travail) et de la qualité de vie du patient.

Selon les cliniciens consultés, lorsque la maladie est stable depuis au moins 1 an, des changements de la médication prophylactique ou même son arrêt peuvent être envisagés chez certains patients. Il est important de garder en tête que la migraine est une affection chronique qui peut nécessiter un traitement prolongé.

### Besoin de santé

Les cliniciens estiment qu'il existe un besoin de santé concernant de nouveaux traitements efficaces et bien tolérés qui assureraient une meilleure prise en charge des patients ayant une réponse insatisfaisante ou des EI avec les options pharmacologiques actuelles. Cela s'applique particulièrement à ceux qui souffrent d'une migraine fréquente et qui subissent généralement des atteintes plus importantes de leur fonctionnement. Ils considèrent qu'il existe également un besoin de rendre accessibles plus facilement les médicaments ciblant la voie signalétique du CGRP, car il s'agit de traitements efficaces, bien tolérés et spécifiques à la physiopathologie de la migraine. Un accès facilité à une variété d'options efficaces et sécuritaires de traitement de la migraine permettrait aux patients de reprendre le contrôle de leur vie et de demeurer des citoyens actifs de la société.

### Données d'efficacité et d'innocuité de l'atogépant

Les cliniciens estiment que l'atogépant est efficace et bien toléré. Selon eux, les résultats des études portent sur des paramètres cliniquement pertinents et permettent de conclure que l'atogépant apporte des bénéfices cliniquement significatifs. Ils considèrent que l'ampleur des résultats obtenus est semblable à celle obtenue avec les autres traitements prophylactiques de la migraine, comme les anticorps contre le CGRP ou son récepteur. Une réponse placebo moindre chez les patients ayant une migraine épisodique réfractaire aux prophylaxies orales pourrait expliquer la différence plus importante observée entre les groupes dans l'étude ELEVATE. En pratique, les patients ayant une migraine épisodique réfractaire aux traitements prophylactiques oraux répondent aussi bien que ceux qui ont une migraine qui ne l'est pas. De plus, bien que les échelles choisies pour évaluer le fonctionnement et la qualité de vie des patients ne soient pas utilisées en pratique, les cliniciens considèrent que leurs résultats sont informatifs et rassurants. Enfin, comme le suggèrent les données d'efficacité à long terme, les cliniciens croient que, chez les patients qui répondent au traitement, les bénéfices que procure l'atogépant peuvent se maintenir quand son utilisation est prolongée.

Quant au profil d'innocuité de l'atogépant, il est jugé plus favorable que celui des prophylaxies orales usuelles et apparaît acceptable, selon les cliniciens. Aucun des EIs rapportés dans les études contre placebo ne leur semble inquiétant. Cependant, la suppression de l'effet vasodilatateur du CGRP pourrait, en théorie, augmenter le risque d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires (Favoni 2019, Schoenen 2023). De l'avis des cliniciens, une préoccupation subsiste quant à la survenue d'EI vasculaires découlant de l'usage de l'atogépant, car, comme pour les anticorps contre le CGRP ou son récepteur, les patients à risque ont été exclus des études. En conséquence, ces traitements ne sont pas offerts aux patients ayant une maladie cardiovasculaire aiguë survenue dans les 6 derniers mois. Par ailleurs, des risques hépatotoxiques importants ont été observés lors du développement des 1<sup>ers</sup> gépants (Woodhead 2022). Considérant cela, les cliniciens ont salué la rigueur avec laquelle l'hépatotoxicité potentielle de l'atogépant a été évaluée. Ils sont rassurés par l'absence de signal en défaveur de

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

l'atogépant, malgré l'incertitude qui persiste faute de données d'utilisation en vie réelle à long terme. À ce sujet, les cliniciens estiment que les conclusions pouvant être portées sur les résultats d'innocuité des études de prolongation sont limitées. Selon eux, les études contre le placebo sont les plus informatives, car elles permettent de prendre en compte les manifestations des nombreuses comorbidités des patients migraineux dans l'interprétation des EI associés au traitement. Les résultats des études de prolongation sont néanmoins rassurants et suggèrent que, chez les patients qui continuent à recevoir l'atogépant pendant environ un an, les EI observés sont généralement légers et le traitement demeure bien toléré. Par ailleurs, selon un clinicien, la perte de poids rapporté chez certains patients traités par atogépant pourrait favoriser cet agent comme traitement prophylactique chez certains.

Enfin, l'absence de dose-réponse, tant pour l'efficacité que pour l'innocuité, n'est pas inquiétante, selon les cliniciens, car cela a aussi été observé avec certains anticorps ciblant le CGRP (p. ex. eptinézumab). De leur avis, comme elle est bien tolérée, la dose maximale de 60 mg serait privilégiée par les cliniciens.

### Place dans la thérapie

De l'avis des cliniciens, l'atogépant constitue actuellement une option additionnelle pour les patients ayant besoin d'un traitement prophylactique, notamment ceux qui ont une réponse insuffisante ou qui éprouvent des EI importants avec les prophylaxies orales usuelles, ou ceux qui ont des contre-indications à leur utilisation. Certains patients pourraient préférer son mode d'action spécifique à la migraine et sa prise quotidienne par voie orale. Plus largement, sur la seule base des données cliniques appréciées, les cliniciens sont d'avis que l'atogépant, tout comme les anticorps ciblant le CGRP ou son récepteur, devrait être accessible comme traitement de 1<sup>re</sup> intention afin d'assurer une meilleure prise en charge de la migraine chez certains patients. Ils comprennent toutefois les conditions de remboursement actuelles des traitements ciblés, qui s'expliquent notamment par des considérations économiques.

### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

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

- La migraine est une maladie chronique et fréquente qui survient surtout chez les femmes et au mitan de la vie. Elle est l'une des principales causes d'invalidité fonctionnelle.
- La prise en charge repose notamment sur l'utilisation d'un traitement prophylactique visant à diminuer la survenue, le niveau d'intensité ou les répercussions fonctionnelles des crises de migraine.
- Les traitements prophylactiques incluent des médicaments à prise orale comme 1 antidépresseur, 1 anticonvulsivant ou 1 antihypertenseur, dont le choix peut être influencé par la présence de comorbidités. Selon les cliniciens, ces médicaments ont une efficacité modeste et un taux d'EI important qui restreignent leur utilisation.
- Les anticorps ciblant le CGRP, comme l'eptinézumab, le frémanézumab et le galcanézumab, sont inscrits sur les listes à certaines conditions, notamment en cas de migraine réfractaire à  $\geq 3$  prophylaxies orales, pour des raisons économiques. Spécifiques à la migraine, ces traitements s'administrent par injection, mode d'administration qui peut poser un problème à certains patients. Ils sont jugés efficaces et bien tolérés par les cliniciens.

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

- Il existe un besoin de santé concernant de nouvelles options thérapeutiques au mode d'administration facilité, ciblant la physiopathologie de la migraine et ayant une efficacité et une tolérabilité favorables.
- L'atogépant est un agent ciblant le CGRP, qui s'administre quotidiennement par voie orale.
- Les données issues de 2 études de bonne qualité méthodologique démontrent qu'après 12 semaines de traitement, l'atogépant réduit davantage le nombre moyen de jours de migraine par mois et de jours d'utilisation d'un traitement de la crise migraineuse, par rapport au placebo, chez des patients atteints de migraine épisodique, qu'elle soit ou non réfractaire aux prophylaxies orales usuelles. L'atogépant réduit également d'au moins 50 % la fréquence des crises chez plus de patients.
- L'atogépant améliore la qualité de vie et le fonctionnement des patients par rapport au placebo.
- De l'avis des cliniciens, bien que d'ampleur modeste, les résultats de ces études sont robustes et suffisants pour conclure que l'atogépant procure des bénéfices cliniquement significatifs.
- Peu de données existent sur l'efficacité à long terme de l'atogépant. Selon les données descriptives issues de l'étude 302 à devis ouvert, elle semble à tout le moins se maintenir dans le cas d'un usage prolongé allant jusqu'à 52 semaines.
- L'atogépant paraît bien toléré à toutes les doses et en cas d'usage prolongé. Les cliniciens sont rassurés par l'absence d'hépatotoxicité causée par l'atogépant. Des données de vie réelle dans le contexte d'un usage prolongé sont nécessaires pour confirmer ces résultats. En outre, comme cela est le cas avec les anticorps ciblant le CGRP, le risque cardiovasculaire demeure incertain avec l'atogépant puisque les patients qui pourraient y être sujets ont été exclus des études.
- Les résultats de la MAenR suggèrent que l'efficacité et l'innocuité de l'atogépant sont similaires à celles des anticorps contre le CGRP ou son récepteur, lorsqu'il est utilisé pendant 12 semaines.
- Les cliniciens sont d'avis que l'atogépant représente une option de traitement supplémentaire pour les patients souffrant de migraine épisodique. Ils estiment qu'un accès facilité aux anticorps et à l'atogépant en tant que traitements de 1<sup>re</sup> intention assurerait une meilleure prise en charge de certains patients.
- Les patients ayant utilisé l'atogépant estiment qu'il a contrôlé leur migraine, amélioré leur qualité de vie et leur fonctionnement. Les EI qu'ils ont ressentis se sont estompés avec l'usage et sont de moindre importance en comparaison des bénéfices qu'ils ont retirés du médicament.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ayant exercé leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'atogépant est reconnue pour le traitement prophylactique de la migraine épisodique.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les membres reconnaissent qu'il existe un besoin de nouveaux traitements prophylactiques au mode d'administration facilité, ciblant la physiopathologie de la migraine, efficaces et bien tolérés afin de contrôler la maladie de certains patients et de limiter ses conséquences fonctionnelles.
- Ils sont d'avis que les données démontrent la supériorité de l'atogépant par rapport au placebo pour la réduction de la fréquence des crises migraineuses et l'utilisation des traitements de crise chez des patients ayant une migraine épisodique, et ce, peu importe qu'elle soit réfractaire ou non aux prophylaxies usuelles. L'atogépant améliore aussi le

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

fonctionnement et la qualité de vie des patients. Les bénéfices qu'il procure semblent se maintenir dans le cas d'une utilisation prolongée. Les membres sont sensibles à l'avis des cliniciens qui estiment que, bien qu'elle semble modeste, l'ampleur des bénéfices que procure l'atogépant est cliniquement significative.

- Les membres partagent généralement l'avis des cliniciens et des patients ayant utilisé l'atogépant, qui considèrent qu'il s'agit d'un médicament bien toléré ayant un profil d'innocuité favorable. Considérant que la migraine est une maladie chronique, les membres estiment que l'appréciation des EI, particulièrement les risques vasculaires et hépatotoxiques, est incertaine en raison de l'absence de données d'utilisation prolongée en vie réelle.
- En s'appuyant sur les résultats d'une comparaison indirecte, les membres reconnaissent que l'efficacité et l'innocuité de l'atogépant semblent similaires à celles des anticorps ciblant le CGRP pour le traitement de la migraine épisodique, à tout le moins lorsqu'il est utilisé à court terme.
- Les membres considèrent que l'atogépant représenterait une option de traitement supplémentaire pour les patients ayant une migraine épisodique.

#### JUSTESSE DU PRIX

Les coûts d'acquisition de Qulipta<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs, tous des traitements ciblant le CGRP, se trouvent dans le tableau suivant.

#### Coût d'acquisition de Qulipta<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée <sup>a</sup>	Prix unitaire <sup>b</sup>	Coût d'acquisition du traitement par année <sup>c</sup>
Atogépant Co. Qulipta <sup>MC</sup>	10, 30 ou 60 mg par jour	18,44 \$/10, 30 ou 60 mg	6 731 \$
<b>COMPARATEURS</b>			
Eptinézumab Sol. Perf. I.V. Vyepi <sup>MC</sup>	100 mg ou 300 mg toutes les 12 semaines	1 665,00 \$/fiolle de 100 mg/ml (1 ml)	7 215 \$ <sup>d</sup> ou 21 645 \$ <sup>d</sup>
Frémanézumab, Sol. Inj. S.C. Ajovy <sup>MC</sup>	225 mg par mois ou 675 mg tous les 3 mois	535,72 \$/Seringue préremplie ou stylo de 150 mg/ml (1,5 ml)	6 429 \$
Galcanézumab Sol. Inj. S.C. Emgality <sup>MC</sup>	240 mg, puis 120 mg tous les mois	554,88 \$/Seringue préremplie ou stylo de 120 mg/ml (1 ml)	1 <sup>re</sup> année : 7 213 \$  Années subséquentes : 6 659 \$

Co. : Comprimé; Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit.

b Il s'agit du prix de vente garanti soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (mars 2024).

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

d Le calcul de ces coûts repose sur une moyenne de 3 années consécutives.

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

À titre informatif, 1 fiole de 100 mg/ml (3 ml) d'eptinézumab pour la posologie à 300 mg a été évaluée par l'INESSS ([INESSS 2024](#)). Son coût d'acquisition est le même que celle de 100 mg/ml (1 ml). Le ministre a cependant sursis à sa décision.

De plus, l'érénumab a fait l'objet d'une recommandation négative de l'INESSS. Ce dernier a toutefois reconnu sa valeur thérapeutique ([INESSS 2019](#)). Le ministre a sursis à sa décision : le remboursement de l'érénumab s'effectue au cas par cas par l'entremise de la mesure de patient d'exception. Son utilisation est toutefois non négligeable, selon les données de facturation de la RAMQ. Son coût d'acquisition est de 6 384 \$ par année, et ce, quelle que soit la dose.

#### RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'évaluation de l'efficacité de l'atogépant par l'INESSS repose sur sa propre analyse suivant l'examen d'une analyse coût-utilité soumise par le fabricant. Conséquence des constats cliniques que l'INESSS émet à partir de la comparaison indirecte précitée, une analyse de minimisation des coûts est plutôt privilégiée.

À noter toutefois que cette analyse de l'INESSS n'a été effectuée que chez les patients ayant une migraine réfractaire, conformément à la demande du fabricant et en concordance avec l'indication reconnue pour le paiement des anticorps contre le CGRP présentement inscrits sur les listes. Il importe de rappeler que ces anticorps ne peuvent être remboursés qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication à au moins 3 médicaments prophylactiques appropriés, dont au moins 1 antidépresseur tricyclique, 1 anticonvulsivant et 1 antihypertenseur, ou en cas d'inefficacité de ceux-ci. Les principales caractéristiques de l'analyse et ses résultats se retrouvent ci-dessous.

#### Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

<b>Type d'analyse</b>	Minimisation des coûts
<b>Population ciblée</b>	Adultes qui ont au moins 4, mais moins de 15 jours de migraine par mois et n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou ont présenté une intolérance ou une contre-indication à au moins 3 médicaments prophylactiques à administration par voie orale contre la migraine pour la prévention de la migraine épisodique
<b>Traitements comparés</b>	Scénario A : Atogépant comparativement aux anticorps contre le CGRP (eptinézumab, frémanézumab, galcanézumab) Scénario B : Atogépant comparativement au frémanézumab
<b>Perspective de l'analyse retenue</b>	Sociétale
<b>Horizon temporel</b>	3 ans
<b>Principales sources des données cliniques</b>	Méta-analyse en réseau non publiée soumise par le fabricant Étude 302
<b>Efficacité et innocuité</b>	Montrées similaires à court terme à la dose de 60 mg Présumées globalement similaires pour l'ensemble des doses à long terme
<b>Coûts considérés</b>	D'acquisition, de préparation et indirects (pertes de productivité)

CGRP : Peptide lié au gène de la calcitonine (*calcitonin gene related peptide*).

#### Principale limite relevée par l'INESSS

Pondération des anticorps contre le CGRP (scénario A) : La part de chaque traitement pourrait varier au cours des 3 prochaines années. Le marché est particulièrement dynamique en raison de l'inscription

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

récente de ces agents. L'INESSS a donc établi la pondération en fonction des nouveaux patients sur une période de 4 mois (novembre 2023 à février 2024) à partir des données de facturation de la RAMQ, pour éviter la sous-représentation de certains comparateurs.

Bien que les données chez les nouveaux patients aient été retenues, l'incertitude entourant la pondération demeure. Considérant que l'eptinézumab et le galcanézumab n'ont été comparés qu'au frémanézumab lors de leur évaluation par l'INESSS, il a été jugé pertinent de présenter également une comparaison entre l'atogépant et le frémanézumab uniquement (scénario B).

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

**Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Qulipta<sup>MC</sup> aux anticorps contre le CGRP, sur une période de 3 ans, pour la prévention de la migraine épisodique chez les adultes**

Médicament	Coût de traitement sur 3 ans <sup>a</sup>	Parts de marché des médicaments <sup>b</sup>
<b>SCÉNARIO A (APPROCHE DÉTERMINISTE)</b>		
Atogépant	21 883 \$	s. o.
Coûts d'acquisition du médicament	20 192 \$	
Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste	1 691 \$	
Coûts des pertes de productivité	s. o.	
Coût moyen pondéré	21 598 \$	100 %
Eptinézumab	23 405 \$	18 %
Coûts d'acquisition du médicament <sup>c</sup>	21 645 \$	
Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste	1 096 \$	
Coûts des pertes de productivité	664 \$	
Frémanézumab	20 910 \$	64 %
Coûts d'acquisition du médicament	19 286 \$	
Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste	1 624 \$	
Coûts des pertes de productivité	s. o.	
Galcanézumab	22 239 \$	18 %
Coûts d'acquisition du médicament	20 531 \$	
Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste	1 708 \$	
Coûts des pertes de productivité	s. o.	
<b>SCÉNARIO B (APPROCHE DÉTERMINISTE)</b>		
Frémanézumab	20 910 \$	s. o.
Pour atteindre le coût moyen pondéré ou le coût du frémanézumab, le coût d'acquisition de Qulipta <sup>MC</sup> doit être réduit d'au moins :		
SCÉNARIO A		1 % <sup>d</sup>
SCÉNARIO B		5 % <sup>d</sup>

CGRP : Peptide lié au gène de la calcitonine (*calcitonin gene related peptide*); s. o. : Sans objet.

- Les estimations incluent les coûts d'acquisition du médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Ces coûts sont estimés à partir de la *Liste des médicaments* (mars 2024).
- Ces parts sont obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ portant sur la période du 1<sup>er</sup> novembre 2023 au 29 février 2024, selon le nombre de nouveaux patients sur cette période.
- Le coût d'acquisition de l'eptinézumab est calculé selon l'utilisation réelle des différentes posologies, et ce, à partir des statistiques de facturation de la RAMQ.
- Cette réduction est possiblement sous-estimée étant donné que les comparateurs ont fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle.

Il ressort de cette analyse que l'atogépant présente un coût additionnel de +282 \$ comparativement aux 3 anticorps contre le CGRP (scénario A) et de +974 \$ comparativement au frémanézumab (scénario B) sur une période de 3 ans. Pour atteindre le coût moyen des comparateurs, le coût d'acquisition de l'atogépant doit être réduit d'environ 1 et 5 %, pour les scénarios A et B, respectivement.

Il est toutefois important de mentionner que l'eptinézumab ([INESSS 2023](#)) et le galcanézumab ([INESSS 2022](#)) ont été jugés non efficaces lors de leur évaluation respective. Ces conclusions ont été

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

établies à partir d'une comparaison avec le frémanézumab dans le cadre d'une analyse de minimisation des coûts. De plus, il convient de rappeler que le frémanézumab ([INESSS 2021](#)) a également été jugé non efficace pour le traitement prophylactique de la migraine par l'INESSS lors de son évaluation. Ils ont depuis fait l'objet d'une négociation au sein de l'Alliance pharmaceutique pancanadienne entre 2021 et 2023.

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

La migraine entraîne une augmentation de l'utilisation des ressources en santé (médicaments, consultations médicales) et diminue la qualité de vie, le fonctionnement et l'employabilité des personnes atteintes et de leurs proches. L'atogépant réduit la fréquence des crises, l'utilisation des traitements de crise et améliore le fonctionnement des patients atteints de migraine épisodique. Il n'y a cependant aucune donnée qui informe quant à son effet sur les consultations médicales, la productivité ou l'employabilité des patients et de leurs proches.

D'après les cliniciens consultés, l'administration quotidienne par voie orale d'atogépant pourrait faciliter la prescription et la prise en charge de la migraine par les cliniciens, notamment car son mécanisme d'action cible la pathophysiologie de la maladie et son utilisation ne requiert pas de titration de dose ni de suivi serré à l'amorce. Cela pourrait aussi diminuer l'utilisation des ressources en santé en comparaison des traitements administrés par injection, particulièrement en ce qui concerne l'eptinézumab puisqu'il s'administre par voie intraveineuse.

Les anticorps ciblant le CGRP sont principalement prescrits par les neurologues et les spécialistes des céphalées. Cela peut notamment s'expliquer par leur statut de médicament d'exception qui exige l'essai d'au minimum 3 traitements préalables, mais aussi, car il s'agit d'agents biologiques perçus comme requérant une certaine expertise. En raison du délai d'attente pour consulter des spécialistes et des conditions de remboursements des traitements ciblés, l'amorce d'un traitement par un anticorps ciblant le CGRP est généralement retardée. Il n'est pas certain que l'ajout de l'atogépant sur les listes sous les mêmes conditions que les anticorps contre le CGRP puisse faire réduire le nombre ou les délais des consultations auprès des spécialistes ou faciliter la prise en charge de la migraine par les cliniciens de 1<sup>re</sup> ligne.

Il est à noter qu'étant donné le nombre grandissant d'agents pharmacologiques disponibles, des travaux ont été entrepris par l'INESSS pour concevoir un outil clinique afin de soutenir les cliniciens de 1<sup>re</sup> ligne dans le choix du traitement pharmacologique de la migraine. Ces travaux devraient favoriser l'usage optimal de ces traitements et la prise en charge de la migraine.

#### **Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse de minimisation des coûts a été retenue par l'INESSS pour évaluer l'efficacité de l'atogépant. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), l'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire.

À noter que même si l'atogépant était au même coût d'acquisition que le moins dispendieux des comparateurs, il est possible que l'impact net ne soit pas nul. En effet, selon l'avis des cliniciens consultés, des patients admissibles aux anticorps contre le CGRP pourraient ne pas en recevoir. Certains d'entre eux pourraient être intéressés par l'atogépant, notamment en raison de son administration orale. Les patients

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

qui ne sont plus traités par un anticorps pour des raisons d'efficacité ou d'intolérance pourraient également être de futurs utilisateurs qui contribueraient à cet impact budgétaire. Cet impact n'a pas été estimé compte tenu des limites associées aux données disponibles et de l'importance des suppositions à émettre.

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

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

#### **Valeur thérapeutique**

- La migraine est une maladie chronique fréquente et l'une des principales causes d'invalidité fonctionnelle.
- Un traitement prophylactique peut être instauré pour diminuer la survenue des crises migraineuses et l'invalidité qu'elles causent.
- Les prophylaxies orales utilisées en 1<sup>re</sup> intention ne sont pas spécifiques à la migraine, ont une efficacité modeste et un profil d'innocuité défavorable.
- Pour des raisons économiques, l'indication de paiement courante des anticorps ciblant le CGRP restreint leur utilisation chez les patients ayant une migraine réfractaire à au moins 3 prophylaxies orales. Efficaces, bien tolérés et spécifiques à la migraine, les anticorps s'administrent par injection, ce qui peut poser un problème à certains patients.
- Il existe un besoin de santé concernant de nouvelles options thérapeutiques au mode d'administration facilité, ciblant la physiopathologie de la migraine et ayant une efficacité et une tolérabilité favorables.
- Les résultats des études ADVANCE et ELEVATE démontrent que l'atogépant est supérieur à un placebo pour prévenir la survenue de crises migraineuses chez des adultes ayant une migraine épisodique réfractaire ou non aux prophylaxies orales usuelles. Il permet également de diminuer la prise de traitement de crise et d'améliorer le fonctionnement et la qualité de vie des patients.
- Les bénéfices que procure l'atogépant sont considérés comme cliniquement significatifs par les cliniciens.
- Les résultats de la MAenR suggèrent que l'efficacité et l'innocuité de l'atogépant sont similaires à celles des anticorps contre le CGRP, pour le traitement de la migraine épisodique.
- Le profil d'innocuité de l'atogépant, même en cas d'utilisation prolongée, est considéré comme acceptable par les cliniciens, quoiqu'une incertitude persiste quant aux risques cardiovasculaires et hépatotoxiques possibles associés à son usage soutenu en vie réelle.
- Les patients ayant utilisé l'atogépant estiment qu'il a amélioré leur qualité de vie et leur fonctionnement. Le médicament est bien toléré et les EI qu'il cause tendent à s'estomper à l'usage.
- L'atogépant représenterait une option de traitement prophylactique à prise orale supplémentaire pour la migraine épisodique.

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

- Dans les circonstances actuelles, en considération de la place des anticorps contre le CGRP dans la thérapie et de la demande formulée par le fabricant, un usage de l'atogépant circonscrit pour la migraine épisodique réfractaire aux prophylaxies actuelles est privilégié.

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

- Le prix de vente garanti de 1 comprimé de 10, 30 ou 60 mg d’atogépant est de 18,44 \$. Son coût d’acquisition annuel est de 6 731 \$. Il est plus élevé que celui du frémanézumab et du galcanézumab à la dose d’entretien. Il l’est moins que celui de l’eptinézumab.
- Une analyse de minimisation des coûts a été retenue pour évaluer l’efficacité de l’atogépant. Ce dernier générerait une dépense additionnelle de 282 \$ sur 3 ans comparativement aux coûts pondérés associés à l’eptinézumab, au frémanézumab et au galcanézumab, alors que ses bénéfices sont jugés similaires par l’INESSS. Pour atteindre le coût moyen pondéré, le coût d’acquisition de l’atogépant doit être réduit d’au moins 1 %.
- Lorsqu’il est seulement comparé au frémanézumab, le coût additionnel associé à l’atogépant serait plutôt de 974 \$ et son coût d’acquisition doit être réduit d’au moins 5 %.

### **Conséquences sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux de l’inscription du médicament**

- L’INESSS n’a pas réalisé d’analyse d’impact budgétaire puisqu’une analyse de minimisation des coûts a été retenue pour évaluer l’efficacité de l’atogépant.
- Bien que l’atogépant réduise la fréquence des crises et l’utilisation des traitements de crise et améliore le fonctionnement des patients atteints de migraine épisodique, il n’y a aucune donnée qui informe de son effet sur l’utilisation des ressources en soins de santé ou sur la productivité ou l’employabilité des personnes atteintes et de leurs proches.
- Malgré son administration par voie orale, il n’est pas certain que l’inscription de l’atogépant sur les listes sous les mêmes conditions que les anticorps contre le CGRP puisse améliorer la prise en charge de la migraine par les cliniciens de 1<sup>re</sup> ligne ou faire réduire le nombre ou le délai des consultations auprès des spécialistes.

#### **Délibération sur l’ensemble des aspects prévus par la loi**

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ayant exercé leur droit de vote sont unanimement d’avis d’inscrire Qulipta<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique de la migraine épisodique chez les adultes ayant fait l’essai d’au moins 3 traitements prophylactiques appropriés.

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

#### **Motifs de la position unanime**

- Les membres reconnaissent que l’atogépant procure des bénéfices cliniquement significatifs dans le traitement prophylactique de la migraine épisodique, qu’elle soit ou non réfractaire aux prophylaxies usuelles. Il réduit notamment le nombre de jours de migraine et l’utilisation de traitements de crise migraineuse, et améliore le fonctionnement et la qualité de vie des patients.
- Les membres considèrent que l’atogépant a un profil d’innocuité généralement acceptable malgré des incertitudes quant aux risques cardiovasculaires et hépatotoxiques possibles associés à son utilisation prolongée en vie réelle.
- L’efficacité et l’innocuité à court terme de l’atogépant sont similaires à celles des anticorps contre le CGRP, qui constituent ses principaux comparateurs.
- En considération de la place dans la thérapie des autres molécules ciblant le CGRP et de la demande du fabricant, l’atogépant représente une option de traitement additionnelle pour

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

les patients ayant une migraine épisodique et présentant l'échec d'au moins 3 traitements prophylactiques oraux.

- Le coût sur 3 ans de l'atogépant est supérieur à celui de ses comparateurs, et ce, sans que celui-ci ne puisse être justifié par des bienfaits supplémentaires pour les patients. Par conséquent, les membres estiment que l'inscription de l'atogépant ne devrait se faire qu'à coût nul, ou être générateur d'économies pour le régime général d'assurance médicaments.
- Les membres indiquent également que l'atténuation du fardeau économique est d'autant plus justifiée, puisque les comparateurs avaient été jugés non efficaces par l'INESSS lors de leur évaluation respective et qu'ils ont fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle.
- Les membres s'attendent à une utilisation importante de l'atogépant, notamment en raison de son administration orale, et estiment qu'il pourrait avoir des répercussions économiques importantes au prix de vente garanti soumis par le fabricant si son utilisation n'est pas encadrée.

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

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Dans un souci de cohérence avec les présents travaux, l'INESSS recommande au ministre de modifier les indications reconnues en vigueur [d'Ajovy<sup>MC</sup> \(INESSS 2021\)](#), [d'Emgality<sup>MC</sup> \(INESSS 2022\)](#) et de Vyepti<sup>MC</sup> ([INESSS 2023](#), [INESSS 2024](#)). Ces modifications peuvent être effectuées dès la prochaine mise à jour des listes.

Les indications deviendraient les suivantes :

#### Ajovy<sup>MC</sup> (frémanézumab)

- ◆ pour le traitement prophylactique des migraines, chez les personnes ayant au moins ~~quatre~~ **4** jours de migraine par mois et un diagnostic établi selon les critères de l'International Headache Society :
  - ~~en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins 3 médicaments prophylactiques appropriés, parmi lesquels au moins un antidépresseur tricyclique, un anticonvulsivant et un antihypertenseur.~~
  - **en cas d'intolérance ou de contre-indication à au moins 3 médicaments prophylactiques appropriés, dont au moins 1 antidépresseur tricyclique, 1 anticonvulsivant et 1 antihypertenseur, ou en cas d'inefficacité de ceux-ci.**

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

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

Dans les demandes de poursuite du traitement, le ~~médecin~~ **prescripteur** devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine

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

par mois, par rapport à la valeur de base, soit celle précédant la 1<sup>re</sup> administration d'un agent agissant sur le peptide lié au gène de la calcitonine (*calcitonin gene related peptide; CGRP*) ou sur son récepteur.

La durée maximale des autorisations subséquentes est de 12 mois.

**L'utilisation concomitante de 2 médicaments ciblant le CGRP (c.-à-d. gépant ou anticorps contre le CGRP) pour le traitement prophylactique des migraines n'est pas permise.**

#### Emgality<sup>MC</sup> (galcanézumab)

- ◆ pour le traitement prophylactique des migraines, chez les personnes ayant au moins 4 jours de migraine par mois et un diagnostic établi selon les critères de l'International Headache Society :
  - ~~en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins 3 médicaments prophylactiques appropriés, parmi lesquels au moins un antidépresseur tricyclique, un anticonvulsivant et un antihypertenseur.~~
  - **en cas d'intolérance ou de contre-indication à au moins 3 médicaments prophylactiques appropriés, dont au moins 1 antidépresseur tricyclique, 1 anticonvulsivant et 1 antihypertenseur, ou en cas d'inefficacité de ceux-ci.**

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

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

Dans les demandes de poursuite du traitement, le médecin **prescripteur** devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois, par rapport à la valeur de base, soit celle précédant la 1<sup>re</sup> administration d'un agent agissant sur le peptide lié au gène de la calcitonine (*calcitonin gene related peptide; CGRP*) ou sur son récepteur.

La durée maximale des autorisations subséquentes est de 12 mois.

**L'utilisation concomitante de 2 médicaments ciblant le CGRP (c.-à-d. gépant ou anticorps contre le CGRP) pour le traitement prophylactique des migraines n'est pas permise.**

#### Vyepti<sup>MC</sup> (eptinézumab)

- ◆ pour le traitement prophylactique des migraines, chez les personnes ayant au moins 4 jours de migraine par mois et un diagnostic établi selon les critères de l'International Headache Society :
  - ~~en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins 3 médicaments prophylactiques appropriés, parmi lesquels au moins un antidépresseur tricyclique, un anticonvulsivant et un antihypertenseur.~~

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

- **en cas d'intolérance ou de contre-indication à au moins 3 médicaments prophylactiques appropriés, dont au moins 1 antidépresseur tricyclique, 1 anticonvulsivant et 1 antihypertenseur, ou en cas d'inefficacité de ceux-ci.**

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

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

Dans les demandes de poursuite du traitement, le ~~médecin~~ **prescripteur** devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois, par rapport à la valeur de base-, **soit celle précédant la 1<sup>re</sup> administration d'un agent agissant sur le peptide lié au gène de la calcitonine (*calcitonin gene related peptide*; CGRP) ou sur son récepteur.**

La durée maximale des autorisations subséquentes est de 12 mois.

**L'utilisation concomitante de 2 médicaments ciblant le CGRP (c.-à-d. gépant ou anticorps contre le CGRP) pour le traitement prophylactique des migraines n'est pas permise.**

De plus, advenant la décision du ministre d'inscrire Aimovig<sup>MC</sup> ([INESSS 2019](#)) sur les listes des médicaments pour le traitement prophylactique de la migraine, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication proposée antérieurement, comme suit :

#### Aimovig<sup>MC</sup> (érenumab)

- ◆ pour le traitement prophylactique des migraines, chez les personnes ayant au moins ~~quatre~~ **4** jours de migraine par mois et un diagnostic établi selon les critères de l'International Headache Society :
  - ~~• en cas d'intolérance, de contre indication ou d'inefficacité à au moins trois 3 médicaments prophylactiques appropriés, parmi lesquels au moins un antidépresseur tricyclique, un anticonvulsivant et un antihypertenseur.~~
  - **en cas d'intolérance ou de contre-indication à au moins 3 médicaments prophylactiques appropriés, dont au moins 1 antidépresseur tricyclique, 1 anticonvulsivant et 1 antihypertenseur, ou en cas d'inefficacité de ceux-ci.**

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

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

Dans les demandes de poursuite du traitement, le ~~médecin~~ **prescripteur** devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par une diminution d'au moins 50 % du nombre de jours de migraine par mois, par rapport à la valeur de base-, **soit celle précédant la 1<sup>re</sup> administration d'un agent agissant sur le peptide lié au gène de la calcitonine (*calcitonin gene related peptide*; CGRP) ou sur son récepteur.**

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

La durée maximale des autorisations subséquentes est de 12 mois.

**L'utilisation concomitante de 2 médicaments ciblant le CGRP (c.-à-d. gépant ou anticorps contre le CGRP) pour le traitement prophylactique des migraines n'est pas permise.**

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ailani J, Burch RC, Robbins MS, et coll.** The American headache society consensus statement: update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021a;61(7):1021-39.
- **Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et coll.** Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2021b;385(8):695-706.
- **Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, et coll.** Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022; 21(7):597-607.
- **Ashina M, Tepper SJ, Reuter U, et coll.** Once-daily oral atogepant for the long-term preventive treatment of migraine: Findings from a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. *Headache*. 2023;63(1):79-88.
- **Bigal ME, Lipton RB.** Clinical course in migraine. Conceptualizing migraine transformation. *Neurology*. 2008;71(11):848-55.
- **Burton WN, Landy SH, Downs KE, et coll.** The impact of migraine and the effect of migraine treatment on workplace productivity in the United States and suggestions for future research. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(5):436-45.
- **Buse DC, Reed ML, Fanning KM, et coll.** Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):23.
- **Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ, et coll.** Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: an American headache society position statement update. *Headache*. 2024;64(4):333-41.
- **Cole JC, Lin P, Rupnow MFT.** Minimal important differences in the migraine-specific quality of life questionnaire (MSQ) version 2.1. *Cephalalgia*. 2009;29(11):1180-7.
- **Cooke LJ, Becker WJ.** Migraine prevalence, treatment and impact: the Canadian women and migraine study. *Can J Neurol Sci*. 2010;37(5):580-7.
- **Corporation Abbvie.** Monographie de produit Qulipta<sup>MC</sup>. Québec; décembre 2022.
- **Diener HC, Ashina M, Durant-Zaleski I, et coll.** Health technology assessment for the acute and preventive treatment of migraine: a position statement of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 2021;41(3):279-93.
- **Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et coll.** Guidelines of the international headache society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia* 2020;40(10):1026-44.
- **Favoni V, Giani L, Al-Hassany L, et coll.** CGRP and migraine: from a cardiovascular point of view: what do we expect from blocking CGRP? *J Headache Pain*. 2019;20(1):27
- **Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et coll.** Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394(10203):1030-40.
- **Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, et coll.** Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):727-37.
- **Graves EB, Gerber BR, Berrigan PS, et coll.** Epidemiology and treatment utilization for Canadian patients with migraine: a literature review. *J Int Med Res*. 2022;50 (9): 3000605221126380.
- **Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).** The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.

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

- **Hugger SS, Do TP, Ashia H, et coll.** Migraine in older adults. *Lancet Neurol.* 2023;22(10):934-45.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Aimovig<sup>MC</sup> – Migraine. Québec. Qc :INESSS;2019. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Decembre\\_2019/Aimovig\\_2019\\_11.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2019/Aimovig_2019_11.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ajovy<sup>MC</sup> – Migraine. Québec. Qc :INESSS;2021. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mars\\_2021/Ajovy\\_2021\\_03.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2021/Ajovy_2021_03.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Ajovy<sup>MC</sup> – Migraine. Québec. Qc :INESSS;2022. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juin\\_2022/Ajovy\\_2022\\_05.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2022/Ajovy_2022_05.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Emgality<sup>MC</sup> – Migraine. Québec. Qc :INESSS;2022. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mars\\_2022/Emgality\\_2022\\_02.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2022/Emgality_2022_02.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Vyepti<sup>MC</sup> – Migraine. Québec. Qc :INESSS;2023. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mai\\_2023/Vyepti\\_2023\\_04.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2023/Vyepti_2023_04.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Vyepti<sup>MC</sup> – Migraine. Québec. Qc :INESSS;2024. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mai\\_2024/Vyepti\\_300\\_2024\\_04.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2024/Vyepti_300_2024_04.pdf)
- **Klein BC, Miceli R, Severt L, et coll.** Safety and tolerability results of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine from a 40-week, open-label multicenter extension of the phase 3 ADVANCE trial. *Cephalalgia.* 2023 Jan;43(1):3331024221128250.
- **Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et coll.** Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology.* 2007;68(5):343-9.
- **Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, et coll.** Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology.* 2015;84(7):688-95.
- **Lipton RB, Gandhi P, Stokes J, et coll.** Development and validation of a novel patient-reported outcome measure in people with episodic migraine and chronic migraine: the activity impairment in migraine diary. *Headache.* 2022;62(1):89–105.
- **Lipton RB, Singh RBH, Mechtler L, et coll.** Patient-reported migraine-specific quality of life, activity impairment and headache impact with once-daily atogepant for preventive treatment of migraine in a randomized, 52-week trial. *Cephalalgia.* 2023;43(9):1-10.
- **Mulleners WM, Kim BK, Lainez MJA, et coll.** Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(10):814-25.
- **O'Brien B, Goeree R, Streiner D.** Prevalence of migraine headache in Canada: a population-based survey. *Int J Epidemiol.* 1994;23(5):1020-6.
- **Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, et coll.** Treatment strategies: pharmacological prophylaxis - section III. *Can J Neurol Sci.* 2012;39(2 Suppl 2):S29-40.
- **Ramage-Morin PL, Gilmour H.** Prevalence of migraine in the Canadian household population. *Health Rep.* 2014;25(6):10-6.
- **Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et coll.** Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet.* 2018;392(10,161):2280-7.

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

- **Richer L, Wong KO, Martins KJB, et coll.** Characteristics of adults with migraine in Alberta, Canada: a population-based study. *Can J Neurol Sci.* 2022 Mar;49(2):239-48.
- **Sacco S, Amin FM, Ashina M, et coll.** European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *J Headache Pain.* 2022;23(1):67.
- **Sajobi TT, Amoozegar F, Wang M, et coll.** Global assessment of migraine severity measure: preliminary evidence of construct validity. *BMC Neurol.* 2019;19(1):53.
- **Schoenen J, Van Dycke A, Versijpt J, et coll.** Ten open questions in migraine prophylaxis with monoclonal antibodies blocking the calcitonin-gene related peptide pathway: a narrative review. *J Headache Pain* 2023;24:99.
- **Serrano D, Lipton RB, Scher AI, et coll.** Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *J Headache Pain.* 2017;18(1):101.
- **Smelt AFH, Assendelft WJJ, Terwee CB, et coll.** What is a clinically relevant change on the HIT-6 questionnaire? An estimation in a primary-care population of migraine patients. *Cephalalgia.* 2014;34(1):29-36.
- **Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et coll.** Aids to management of headache disorders in primary care (2<sup>nd</sup> edition): on behalf of the European headache federation and lifting the burden: the global campaign against headache. *J Headache Pain.* 2019;20(1):57.
- **Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et coll.** Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD 2019. *J Headache Pain.* 2020;21(1):137.
- **Stewart WF, Wood C, Reed ML, et coll.** Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia.* 2008 Nov;28(11):1170-8.
- **Stokes M, Becker WJ, Lipton RB, et coll.** Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Headache.* 2011;51(7):1058-77.
- **Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P, et coll.** Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2024;23(4):382-92.
- **Tepper SJ, Cirillo J, Kim E, et coll.** The temporal trend of placebo response in migraine prevention from 1990 to 2021: a systematic literature review and meta-analysis with regression. *J Headache Pain.* 2023;24:54.
- **Woodhead JL, Siler SQ, Howell BA, et coll.** Comparing the liver safety profiles of 4 next-generation CGRP receptor antagonistst to the hepatotoxic CGRP inhibitor telcagepant using quantitative systems toxicology modeling. *Toxicol Sci.* 2022;188(1):108-16.

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

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

## TECENTRIQ<sup>MC</sup> SC

***Cancer du poumon non à petites cellules (adjuvant), cancer du poumon non à petites cellules (localement avancé ou métastatique), cancer du poumon à petites cellules et carcinome hépatocellulaire***

**Avis transmis au ministre en juin 2024**

**Marque de commerce :** Tecentriq SC

**Dénomination commune :** Atézolizumab

**Fabricant :** Roche

**Forme :** Solution injectable sous-cutanée

**Teneur :** 125 mg/ml (15 ml)

### **Inscription – Avec conditions**

---

#### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Tecentriq<sup>MC</sup> SC sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement adjuvant du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), le traitement de 2<sup>e</sup> intention ou plus du CPNPC au stade localement avancé ou métastatique, le traitement de 1<sup>re</sup> intention du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) de stade étendu et le traitement de 1<sup>re</sup> intention du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées.

#### **Conditions**

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

#### **Indications reconnues**

Il s'agit des mêmes libellés que ceux qui figurent sur la *Liste des médicaments – Établissements* concernant l'atézolizumab pour administration intraveineuse (I.V.) pour les indications visées.

## **Évaluation**

*L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et d'autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, une consultation avec des hémato-oncologues a été effectuée. Ces derniers ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'INESSS.*

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

## DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'atézolizumab est un anticorps monoclonal qui cible le PD-L1 (ligand du récepteur de mort cellulaire programmée 1) exprimé à la surface des cellules tumorales et des cellules présentatrices d'antigènes. Cet anticorps inhibe l'interaction entre le PD-L1 et les récepteurs PD-1 (récepteur de mort programmée 1), tous 2 exprimés à la surface des lymphocytes T infiltrant la tumeur. En inhibant cette liaison, l'atézolizumab induit l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive l'immunité antitumorale.

Tecentriq<sup>MC</sup> SC est une formulation d'atézolizumab qui doit s'administrer par voie sous-cutanée (S.C.) sous la surveillance d'un professionnel de la santé; cette administration doit se faire dans la cuisse en environ 7 minutes. La formulation contient une hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20), qui accroît la dispersion de l'atézolizumab en agissant localement et de façon transitoire dans la zone d'injection. Cela permet l'administration d'un volume de 15 ml en 1 seule injection. Tecentriq<sup>MC</sup> SC est notamment approuvé par Santé Canada pour le traitement du CPNPC (adjuvant, localement avancé ou métastatique), du CPPC de stade étendu et du CHC et s'administre 1 fois par cycle de 3 semaines. L'atézolizumab sous forme de solution pour perfusion I.V. figure à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments – Établissements*. La présente évaluation porte sur la solution injectable pour une administration S.C. Les différentes formes de Tecentriq<sup>MC</sup> sont présentées dans le tableau récapitulatif suivant :

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

### Tableau récapitulatif des formulations disponibles

Marque de commerce	Tecentriq <sup>MC</sup>	Tecentriq <sup>MC</sup> SC
Fabricant	Roche	
Forme pharmaceutique et teneur	Solution pour perfusion	Solution injectable S.C.
60 mg/ml (14 ml)	✓	
60 mg/ml (20 ml)	✓	
125 mg/ml (15 ml)		✓
Voie d'administration	Intraveineuse	Sous-cutanée
Statut d'inscription	Inscrit	En évaluation
Particularités <sup>a</sup>		
Entreposage de la fiole originale	Jusqu'à la date de péremption (entreposage entre 2° et 8°C)	
Stabilité (préparation de façon aseptique)	Stabilité de la solution pour perfusion (à la suite de la dilution du produit dans un sac contenant du chlorure de sodium à 0,9 %) : 24 h à la température ambiante ou 30 jours à une température entre 2° et 8 C	Stabilité à la suite de la mise en seringue : 8 h jusqu'à une température de 30°C ou 30 jours à une température entre 2° et 8°C
Temps d'administration estimé	1 <sup>re</sup> dose : 60 minutes Doses subséquentes : 30 minutes, si bien tolérée	Environ 7 minutes
Indications de paiement évaluées par l'INESSS	CPNPCa, CPNPCm, CPPC-e, CHC	

CPNPCa : Cancer du poumon non à petites cellules – traitement adjuvant; CPNPCm : Cancer du poumon non à petites cellules – localement avancé ou métastatique; CPPC-e : Cancer du poumon à petites cellules de stade étendu; CHC : Carcinome hépatocellulaire; S.C. : Sous-cutané.

a Pour plus de précisions, veuillez consulter la monographie du produit.

### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de Tecentriq<sup>MC</sup> SC par l'INESSS pour ces indications, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada. Bien que le fabricant demande l'inscription sur les 2 listes des médicaments, l'INESSS ne considère que l'inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements*, tout comme pour le produit Tecentriq<sup>MC</sup> déjà inscrit. En effet, étant donné l'application toujours actuelle de la [circulaire 2000-028](#) qui stipule que l'administration d'un traitement anticancéreux doit être prise en charge par les établissements de santé, l'évaluation actuelle de l'INESSS sera restreinte à ce cadre.

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Besoin de santé

Malgré les traitements offerts actuellement, un besoin de santé demeure concernant des options supplémentaires de traitement dont le mode d'administration serait facilité. De tels traitements pourraient réduire le fardeau lié au traitement pour les patients et le système de la santé, et maintenir ou améliorer la qualité de vie des patients.

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

## Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude IMscin001 (partie 2) (Burotto 2023a, Burotto 2023b) est retenue pour l'évaluation.

### Étude IMscin001 (partie 2) en 2<sup>e</sup> intention ou plus du CPNPC

Il s'agit d'un essai de non-infériorité de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu. Il vise à comparer la pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité de l'atézolizumab administré par voie S.C. à celles de ce même médicament administré par voie I.V. L'étude a été réalisée sur 371 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique, après l'échec d'un traitement de 1<sup>re</sup> intention à base d'un sel de platine. Pour être admis, les patients ne devaient pas avoir reçu d'immunothérapie antérieurement et devaient présenter une maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1. Ils devaient présenter un statut de performance sur l'ECOG de 0 ou 1. Les patients dont la tumeur présente des variants pathogènes EGFR ou ALK devaient avoir eu une progression de la maladie pendant ou après un traitement par thérapie ciblée, ou y être intolérants. Chez les patients présentant un CPNPC d'histologie non épidermoïde, la présence ou non de mutation de l'EGFR devait être connue avant la répartition aléatoire. L'évaluation du niveau d'expression du PD-L1 était faite à l'entrée à l'étude; les patients étaient inclus sans égard au niveau d'expression. Les patients étaient exclus notamment en présence de métastase au système nerveux central symptomatique, non traitée ou en progression.

La répartition aléatoire a été réalisée selon le ratio 2:1, pour recevoir l'atézolizumab 1 875 mg S.C. tous les 21 jours ou l'atézolizumab 1 200 mg I.V. tous les 21 jours. Le traitement était cessé à la progression de la maladie, à la perte d'un effet clinique bénéfique ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue.

Les 2 coparamètres d'évaluation principaux sont la moyenne géométrique de la concentration sérique minimale d'atézolizumab ( $C_{min}$ ) mesurée après le cycle 1 et la moyenne géométrique de l'aire sous la courbe (ASC) entre les jours 0 et 21 du cycle 1, selon le modèle pharmacocinétique. La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 90 % (IC90 %) du ratio des moyennes géométriques est supérieure au seuil préétabli de 0,8 pour ces 2 coparamètres. Les paramètres secondaires d'intérêt sont le taux de réponse objective (TRO), la durée de la réponse, la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG), l'innocuité et la qualité de vie. Tous les paramètres secondaires sont exploratoires sur le plan statistique. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

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

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude IMscin001 (partie 2) (Burotto 2023a, Burotto 2023b)

Paramètre d'évaluation	Atézolizumab S.C. (n = 247)	Atézolizumab I.V. (n = 124)	Ratio des moyennes géométriques (IC90 %)
<b>PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES OBTENUS LORS DE L'ANALYSE PRINCIPALE<sup>a</sup></b>			
Moyenne géométrique de la C <sub>min</sub> , au cycle 1 <sup>b</sup> (µg/ml)	(n = ■) 89 (CV 43 %)	(n = ■) 85 (CV 33 %)	1,05 (0,88 à 1,24) <sup>c</sup>
Moyenne géométrique de l'ASC, au cycle 1 <sup>d</sup> (µg-jour/ml)	(n = ■) 2907 (CV 32 %)	(n = ■) 3328 (CV 20 %)	0,87 (0,83 à 0,92) <sup>c</sup>
<b>PARAMÈTRES CLINIQUES OBTENUS LORS DE L'ANALYSE DE SUIVI<sup>e</sup></b>			
	Atézolizumab S.C. (n = 247)	Atézolizumab I.V. (n = 124)	Différence ou RRI (IC95 %)
Taux de réponse objective <sup>f</sup> (%)	(n = 245) 11,0	(n = 124) 10,5	Différence 0,54 (-6,56 à 7,63)
Durée médiane de la réponse (mois)	(n = 27) 15,1	(n = 13) 11,2	Non évaluée
Survie sans progression médiane (mois)	2,8	2,9	RRI 1,05 (0,83 à 1,33)
Survie globale médiane (mois)	10,7	10,1	RRI 0,88 (0,67 à 1,16)

ASC : Aire sous la courbe; C<sub>min</sub> : Concentration sérique minimale; CV : Coefficient de variation; IC90 % : Intervalle de confiance à 90 %; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; I.V. : Intraveineux; NA : Non atteint; RRI : Rapport des risques instantanés; S.C. : Sous-cutané.

a Analyse réalisée après un suivi médian de 4,7 mois dans toute la population à l'étude (date de clôture des données : 26 avril 2022).

b Concentration sérique minimale observée postcycle 1, soit 21 jours ± 2 jours après la 1<sup>re</sup> dose d'atézolizumab.

c La borne inférieure de l'IC90 % est supérieure au seuil préétabli de 0,8; la non-infériorité est donc démontrée pour ce coparamètre d'évaluation principal.

d Aire sous la courbe calculée selon le modèle pharmacocinétique entre les jours 0 et 21, au cycle 1.

e Analyse réalisée après un suivi médian de 9,5 mois dans toute la population à l'étude (date de clôture des données : 16 janvier 2023).

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

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des participants ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les résultats des paramètres subjectifs tels que l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. Compte tenu du caractère objectif des coparamètres principaux (pharmacocinétique), le devis ouvert est jugé acceptable.
- Le choix des coparamètres principaux de moyenne géométrique de la C<sub>min</sub> mesurée au cycle 1 et de la moyenne géométrique de l'ASC prédite par le modèle pharmacocinétique au cycle 1 est adéquat. Selon les cliniciens consultés, il aurait été intéressant d'inclure un paramètre d'évaluation clinique comme coparamètre principal (SSP ou SG), afin de pouvoir établir la non-infériorité sur des données cliniques d'efficacité également.
- L'étude comporte un nombre suffisant de participants selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable. De plus, peu de participants ont été perdus au suivi. Le plan statistique est adéquat pour apprécier les coparamètres d'évaluation principaux. Le choix de la marge de non-infériorité est adéquat et conforme aux recommandations relatives aux études de bioéquivalence. Tous les paramètres cliniques sont exploratoires sur le plan statistique.

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

- La durée de suivi dans l'analyse principale est adéquate pour l'appréciation des coparamètres principaux. Elle est toutefois jugée courte pour l'évaluation des paramètres cliniques d'innocuité, principalement.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont standards et jugés adéquats.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont en majorité des hommes (69 %), d'origine caucasienne (67 %) ou asiatique (22 %). Ils sont d'un âge médian de 64 ans et présentent en majorité un ECOG de 1 (74 %). La majorité des patients présentent un CPNPC métastatique (94 %), une histologie non épidermoïde (65 %) et ont reçu 1 intention de traitement antérieure (80 %). De plus, 40 % des patients ont une maladie PD-L1 positive ( $\geq 1$  %), 5 % ont une mutation de l'EGFR et 2 %, une altération ALK.
- Au Québec, le standard de soins en CPNPC localement avancé ou métastatique consiste à administrer une immunothérapie dès la 1<sup>re</sup> intention de traitement; l'atézolizumab I.V. n'est donc plus utilisé en 2<sup>e</sup> intention de traitement. En conséquence, la population à l'étude ne représente pas celle qui recevrait l'atézolizumab au Québec.
- Le traitement comparateur, l'atézolizumab I.V., est approprié dans le cadre de cette étude.

### *Efficacité*

Les résultats de l'analyse principale, réalisée après un suivi médian de 4,7 mois, montrent que l'atézolizumab S.C. permet d'atteindre une exposition non inférieure à celle de l'atézolizumab I.V. En effet, pour les 2 coparamètres pharmacocinétiques principaux, la borne inférieure de l'IC90 % est supérieure au seuil préétabli de 0,8, ce qui permet de rejeter l'hypothèse nulle et de démontrer la non-infériorité du médicament à l'étude. Lors de l'analyse réalisée après un suivi médian de 9,5 mois, l'évaluation des paramètres secondaires d'efficacité clinique suggère des résultats numériquement similaires sur le TRO, la durée de la réponse, la SSP médiane et la SG médiane. Ces résultats laissent présager une efficacité comparable des 2 formulations; toutefois, ces analyses sont empreintes d'incertitude étant donné leur caractère exploratoire.

### *Innocuité*

Lors de l'analyse principale réalisée après un suivi médian de 4,7 mois, des effets indésirables de tous grades sont survenus chez 85,8 % des patients du groupe S.C. et 83,9 % des patients du groupe I.V. Sur ces effets, 37,7 % et 37,9 % ont été considérés comme liés au traitement dans les 2 groupes, respectivement, et incluaient principalement le prurit (■ % contre ■ %) et le rash (■ % contre ■ %). Par ailleurs, les effets de grade 3 ou 4 ont affecté 17,8 % des patients du groupe S.C. et 25,8 % du groupe I.V., y compris 3,6 % et 3,2 % d'effets liés au traitement. Des effets d'intérêts particuliers ont nécessité le recours aux corticostéroïdes chez ■ % et ■ % des patients des groupes S.C. et I.V., respectivement. Des toxicités fatales se sont produites chez 5,7 % des patients du groupe S.C. et 3,2 % des patients du groupe I.V. Sur ces décès, 2 ont été attribués à l'atézolizumab par l'investigateur et sont survenus dans le groupe S.C. Il s'agit de 1 décès par pneumonie d'aspiration et de 1 par nécrose épidermique toxique. De plus, 4,5 % des patients du groupe S.C. ont présenté une réaction au site d'injection. Tous ces événements étaient de grades 1 ou 2. Aucune réaction de ce type n'est survenue dans le groupe I.V. À l'opposé, 3,2 % des patients du groupe I.V. ont présenté une réaction à la perfusion et aucun dans le groupe S.C. Dans l'analyse réalisée après un suivi médian de 9,5 mois, l'incidence des toxicités a légèrement augmenté dans

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

les 2 groupes, par rapport à l'analyse principale, résultant d'une plus longue exposition au traitement. Aucun signal n'est toutefois détecté concernant l'innocuité lors de cette mise à jour.

#### *Qualité de vie*

Une analyse de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude IMscin001 (Burotto 2023a). Celle-ci a été évaluée à l'aide du *European Organization for Research and Treatment of Cancer Item Library 57* (EORTC-IL57). Selon l'analyse réalisée après un suivi médian de 9,5 mois, les taux de remplissage des questionnaires de qualité de vie sont supérieurs à 90 % dans les 2 groupes, jusqu'au cycle 14. Les résultats suggèrent que la qualité de vie se maintient au fil des évaluations dans les 2 groupes. De plus, les effets sur la qualité de vie observés dans l'étude ne semblent pas se traduire par une différence cliniquement significative entre les groupes, puisque les intervalles de confiance se recoupent dans toutes les évaluations. La portée de ces résultats est par ailleurs limitée en raison de leur caractère exploratoire, le devis ouvert de l'étude et le nombre réduit de patients encore en traitement au fil des évaluations.

#### *Extrapolation aux autres indications*

Une analyse exploratoire a été réalisée afin de comparer l'exposition à l'atézolizumab S.C. mesurée dans le cadre de l'étude IMscin001 à celle qui est observée en ce qui concerne l'atézolizumab I.V. dans d'autres études, dans des populations et indications différentes. L'exposition en termes de  $C_{\min}$  et d'ASC au cycle 1 semble similaire. Il est à noter que Santé Canada a reconnu l'extrapolation aux autres indications autorisées pour la forme I.V. à la forme S.C. sur la base des données de l'étude IMscin001 qui lui ont été soumises.

#### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation de Tecentriq<sup>MC</sup> SC, l'INESSS a reçu une communication d'associations de patients, rapportant les résultats de sondages téléphoniques réalisés auprès de patients et de proches aidants. Selon cette communication, les patients indiquent que la forme S.C. leur semble une option de traitement qui pourrait être associée à une amélioration de leur qualité de vie, notamment parce que sa durée de traitement requise est plus courte.

#### **Perspective du clinicien**

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

Les cliniciens consultés estiment qu'il existe un besoin de nouvelles options de traitement qui s'administrent de façon plus simple et plus rapide par rapport aux traitements I.V. en oncologie. De tels traitements auraient le potentiel d'améliorer la qualité de vie des patients, par exemple en limitant les problèmes d'accès de voies d'administration I.V., qui peuvent être récurrents chez certains patients. Ils pourraient également permettre d'augmenter la capacité des centres d'oncologie en diminuant le temps de chaise associé aux traitements. Les cliniciens notent un besoin de santé plus important pour les patients qui reçoivent un traitement d'immunothérapie en monothérapie, par rapport à ceux qui le reçoivent en combinaison avec un autre agent administré par voie I.V., et qui devront dans tous les cas subir l'installation d'un cathéter I.V.

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

À la lumière des résultats de l'étude IMscin001 (partie 2), les cliniciens consultés jugent les profils d'efficacité, d'innocuité et d'immunogénicité de la formulation S.C. similaires à ceux de la formulation I.V. déjà inscrite. Les cliniciens ne voient pas d'objection à l'extrapolation des résultats aux autres indications de l'atézolizumab. Ils conviennent tout de même que la durée de suivi de l'étude IMscin001 (partie 2), attendue dans l'indication étudiée, est significativement plus courte que la durée de traitement attendue dans d'autres indications. Il aurait été intéressant de bénéficier de données sur un suivi à plus long terme, notamment pour caractériser plus précisément le profil d'innocuité de la formulation S.C. Somme toute, ils sont favorables à l'utilisation de la formulation pour administration S.C. chez leurs patients, pour toutes les indications reconnues. Ainsi, les cliniciens sont d'avis que pour la majorité des patients ayant déjà commencé un traitement à l'atézolizumab I.V. et pour lesquels une administration en monothérapie est requise (en monothérapie d'emblée ou pour le traitement d'entretien après une chimiothérapie, comme c'est le cas en CPPC de stade étendu, par exemple), l'inscription de la formulation pour administration S.C. impliquerait un transfert de la voie d'administration I.V. à la voie S.C. Le choix de la voie d'administration à privilégier pour l'utilisation en combinaison avec d'autres agents administrés par voie I.V. serait à discuter dans les centres, selon les besoins du patient. Chez ces patients, les cliniciens entrevoient tout de même un potentiel bénéfique de gain de temps à l'administration par voie S.C., ce qui nécessiterait toutefois de procéder à 2 injections, soit une S.C. ainsi qu'une I.V.

Selon les cliniciens consultés, la fréquence d'administration toutes les 3 semaines est celle qui est favorisée pour l'atézolizumab I.V. dans leur pratique et demeurerait identique avec l'inscription potentielle de Tecentriq<sup>MC</sup> SC. Il a été souligné que d'un point de vue organisationnel, il n'y a pas que le temps d'administration du médicament en lui-même qui doit être pris en considération, mais aussi le temps de préparation requis pour la perfusion (p. ex : accès à la voie veineuse). En effet, trouver un accès veineux peut être difficile et long chez certains patients, en plus de leur causer de l'inconfort et du stress. Finalement, les cliniciens soulignent qu'une formation du personnel infirmier aux modalités d'administration de l'atézolizumab S.C. serait souhaitable, considérant qu'il s'agit d'une injection S.C. d'un volume plus important que ce qui est couramment utilisé.

**En conclusion**, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Tecentriq<sup>MC</sup> SC pour le traitement du CPNPC (adjuvant, localement avancé ou métastatique), du CPPC de stade étendu et du CHC. Les motifs de sa reconnaissance sont les suivants :

- L'étude IMscin001 (partie 2), de bonne qualité méthodologique, démontre la non-infériorité de l'atézolizumab S. C. comparativement à l'atézolizumab I.V. sur le plan pharmacocinétique, lorsque celui-ci est administré pour le traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique.
- L'évaluation des paramètres d'efficacité clinique, y compris le TRO, la SSP et la SG, suggère des résultats similaires dans les 2 groupes, bien que ceux-ci soient exploratoires sur le plan statistique.
- Le profil d'innocuité des 2 formulations est jugé similaire.
- L'extrapolation des données obtenues en contexte de traitement du CPNPC localement avancé ou métastatique aux autres indications est considérée comme raisonnable.
- L'atézolizumab S.C. constitue une option de traitement supplémentaire qui allégerait le fardeau lié au traitement pour les patients et pour le système de santé, en diminuant le temps requis pour son administration. L'atézolizumab S.C. comblerait ainsi un certain besoin de santé.

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

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

### Coûts d'acquisition de Tecentriq<sup>MC</sup> SC et de son principal comparateur (INESSS)

Médicament	Posologie considérée <sup>a</sup>	Présentation/Teneur/Format	Prix unitaire <sup>b</sup>	Coût d'acquisition du traitement par cycle de 21 jours <sup>c</sup>
Atézolizumab Sol. Inj. S.C. Tecentriq <sup>MC</sup> SC Roche	1 875 mg toutes les 3 semaines	Fiole de 1 875 mg/15 ml	6 453 \$	6 453 \$
COMPARATEUR				
Atézolizumab Sol. Perf. I.V. Tecentriq <sup>MC</sup> Roche	1 200 mg toutes les 3 semaines	Fiole de 1 200 mg/20 ml	6 453 \$	6 453 \$

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit.

b Il s'agit du prix de vente soumis par le fabricant et de celui des précédentes évaluations de l'INESSS.

c Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement.

Bien que plusieurs schémas posologiques (administration toutes les 2, 3 ou 4 semaines) soient possibles pour la formulation I.V. d'atézolizumab, en raison de la dose de sa formulation S.C., il est attendu que la posologie toutes les 3 semaines serait celle surtout affectée par l'inscription de cette nouvelle formulation. De fait, seule la fiole de 1 200 mg/20 ml constitue un comparateur pertinent.

Le temps moyen d'administration de la formulation S.C. attendu est inférieur de 53 minutes (dose d'attaque) et de 23 minutes (dose d'entretien) à celui de la formulation I.V. Bien que l'incidence favorable sur les ressources médicales soit incertaine et puisse difficilement être quantifiée, cette réduction devrait constituer un avantage logistique pour les cliniques externes d'oncologie, notamment pour les patients recevant l'atézolizumab I.V. en monothérapie.

Selon une perspective sociétale, moins de pertes de productivité sont attendues. Ces dernières peuvent difficilement être chiffrées, puisque le temps d'administration de ces formulations demeure court et qu'il nécessite le déplacement du patient.

L'INESSS constate que pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention du CPPC de stade étendu, le durvalumab (Imfinzi<sup>MC</sup>) pourrait constituer un comparateur de 2<sup>e</sup> plan. En effet, la voie d'administration facilitée de l'atézolizumab S.C. pourrait réduire le recours à cette autre immunothérapie qui s'administre par voie I.V. Le coût d'acquisition du durvalumab, à raison de 1 500 mg au jour 1 de chaque cycle de 21 jours (4 premiers cycles) ou de chaque cycle de 28 jours (cycles subséquents), est de 11 733 \$.

Rappelons enfin que l'atézolizumab I.V. n'avait pas été jugé efficient lors de ses précédentes évaluations ([INESSS 2023](#), [INESSS 2020](#), [INESSS 2019](#), [INESSS 2018](#)) et qu'il a fait l'objet d'ententes d'inscription ([MSSS 2023](#)).

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

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

L'atézolizumab S.C. permet de réduire le temps requis pour l'administration du traitement, comparativement à l'atézolizumab I.V. En effet, l'administration par la voie S.C. requiert environ 7 minutes, tandis que l'administration par la voie I.V. se fait en 60 minutes pour la 1<sup>re</sup> injection, puis en 30 minutes pour les injections subséquentes, si elle est bien tolérée. Par ailleurs, lorsque l'atézolizumab I.V. est reçu en monothérapie, l'administration par voie S.C. permet également d'éviter la recherche d'une veine pour l'administration I.V., qui peut être problématique chez certains patients.

Enfin, la coexistence des 2 formulations d'atézolizumab s'accompagne de risques d'erreur de voie d'administration; des précautions devront être prises afin de les éviter.

Au regard du remboursement public d'atézolizumab I.V., le nombre d'unités (fiolle de 1 200 mg/20 ml) remboursées en établissements de santé au cours des 3 dernières années (avril 2021 à mars 2024), représentant la taille de son marché pour l'ensemble de ses indications, est présenté dans le tableau suivant.

### Bref portrait du remboursement public d'atézolizumab I.V. au cours des 3 dernières années (INESSS)

Marque de commerce forme, fabricant	Avril 2021 à mars 2022	Avril 2022 à mars 2023	Avril 2023 à mars 2024
Fiolle de 60 mg/ml (20 ml)			
Tecentriq <sup>MC</sup> Sol. Perf. I.V., Roche	575	2 050	2 629

I.V. : Intraveineux; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

Selon l'analyse du fabricant, au cours de chacune des 3 prochaines années, l'atézolizumab S.C., devrait s'approprier ■ % du marché des ■, ■ et ■ fioles d'atézolizumab I.V. (fiolle de 1 200 mg/20 ml).

Selon l'INESSS, les parts de marché prévues de l'atézolizumab S.C. par le fabricant pourraient s'avérer élevées, étant donné, notamment, que le besoin d'une telle formulation semble davantage ciblé pour une utilisation en monothérapie. De fait, l'INESSS estime que l'atézolizumab S.C. pourrait remplacer, au terme des 3 années suivant son inscription, au moins 40 % des fioles d'atézolizumab I.V., ce qui correspond à une partie importante du marché estimé du CPNPC et du CPPC de stade étendu. De plus, comme des prises de parts de marché au durvalumab sont possibles, une expansion de marché ne peut être exclue. Un impact budgétaire net nul, ou des économies si le marché du durvalumab est affecté, est attendu sur le budget des établissements de santé.

Rappelons enfin qu'en vertu de l'article C.08.004.1 du Règlement sur les aliments et drogues, la période de protection des données concernant l'atézolizumab, drogue nouvelle, prendra fin le 12 octobre 2025.

### CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- Tecentriq<sup>MC</sup> pour administration I.V. est déjà inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de certains cancers.

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

- L'étude pivot IMscin001 (partie 2) confirme la non-infériorité de la formulation S.C. par rapport à la formulation I.V. en termes d'exposition au médicament, et qu'aucune différence cliniquement significative n'est attendue entre les produits.
- Le profil d'innocuité des 2 formulations est jugé similaire.
- L'extrapolation des résultats de l'étude pivot aux autres indications de traitement est jugée raisonnable par les cliniciens consultés.
- L'inscription de la nouvelle formulation pour injection S.C. répondrait à un besoin chez les patients pour qui une administration facilitée et plus rapide est recherchée, notamment pour ceux qui reçoivent l'atézolizumab en monothérapie, et pourrait alléger le fardeau pour le système de la santé en diminuant le temps de chaise requis pour l'administration du traitement.
- Le prix de vente soumis de 1 seringue d'atézolizumab S.C. est le même que celui de 1 fiole de 1 200 mg/20 ml d'atézolizumab I.V.
- Le remboursement de Tecentriq<sup>MC</sup> SC ne devrait se faire qu'à coût nul, ou être générateur d'économies pour le régime général d'assurance médicaments ou les établissements de santé, et ce, en considérant les rabais et ristournes confidentielles des ententes d'inscription en vigueur pour le Tecentriq<sup>MC</sup>.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Burotto M, Zvirbule Z, Alvarez R, et coll.** IMscin001 Part 2 updated results : Efficacy, safety, immunogenicity, healthcare provider perspectives and patient-reported outcomes from the randomised Phase III study of atezolizumab subcutaneous vs intravenous in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Affiche présentée au congrès de l'European Society for Medical Oncology (ESMO), 20 au 24 octobre 2023a; Madrid, Espagne.
- **Burotto M, Zvirbule Z, Mochalova A, et coll.** IMscin001 Part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. *Ann Oncol.* 2023b Aug;34(8):693-702.
- **Hoffmann-La Roche Ltd.** Monographie de produit TECENTRIQ<sup>MC</sup> SC. Mississauga; mars 2024.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Tecentriq<sup>MC</sup>-CPNPC. Québec. Qc : INESSS;2023. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mars\\_2023/Tecentriq\\_CPNPC\\_precoce\\_2023\\_01.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2023/Tecentriq_CPNPC_precoce_2023_01.pdf)
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux.** Circulaire 2000-028. Responsabilités des établissements en regard de la chimiothérapie contre le cancer, suite à l'entrée en vigueur du régime général d'assurance médicaments. Disponible à : <https://g26.pub.msss.rtss.qc.ca/Formulaires/Circulaire/ConsCirculaire.aspx?enc=QlvJKQ4xyL4=>

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

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

## RECOMMANDATION CONCERNANT DES FOURNITURES

### ***Seringues non stériles et pailles de prélèvement de gros calibre dotées de la technologie ENFit<sup>MC</sup> pour administration par voie entérale***

Dans le cadre de ses travaux, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a évalué la pertinence d'ajouter des fournitures dotées de la technologie ENFit<sup>MC</sup> pour l'administration sécuritaire des médicaments par voie entérale sur la *Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicament (RGAM).

À la suite de plusieurs incidents graves liés à l'administration de médicaments ou d'autres types de solution par une voie inappropriée, la norme ISO 80369 a été créée afin d'éviter toute erreur de raccordement entre 2 systèmes d'administration destinés à des voies différentes (par exemple, une seringue entérale connectée à un cathéter intraveineux). Le système de branchement ENFit<sup>MC</sup> spécifique à la voie entérale est reconnu mondialement et a été élaboré afin de répondre à la norme ISO 80369-3 et ainsi éviter les erreurs de raccordement.

Parallèlement au déploiement des fournitures dotées de la technologie ENFit<sup>MC</sup> en cours dans les établissements du Québec, la sécurité de la clientèle externe ayant besoin de l'administration de médicaments par voie entérale doit aussi être assurée.

Par conséquent, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire les seringues non stériles dotées de la technologie ENFit<sup>MC</sup> en formats de 1 ml, 3 ml, 6 ml, 12 ml, 35 ml et 60 ml et les pailles de prélèvement de gros calibre dotées de la technologie ENFit<sup>MC</sup> à la section Fournitures de la *Liste des médicaments* du RGAM pour l'administration sécuritaire de la médication par voie entérale. Aucune analyse de coût n'a été réalisée. Il a été prévu que le prix payable de ces fournitures soit le prix coûtant du pharmacien.

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
AbbVie	Qulipta	atogépant	Co.	10 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Migraine
AbbVie	Qulipta	atogépant	Co.	30 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Migraine
AbbVie	Qulipta	atogépant	Co.	60 mg	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Migraine
Amylyx	Albrioza	phénylbutyrate de sodium/ursodoxicoltaurine	Pd. Orale	3 g – 1 g	Retrait de l'inscription	Listes des médicaments Médicament d'exception Sclérose latérale amyotrophique
CSL Behring	Hemgenix	étranacogène dézaparvovec	Sol. Perf. I.V.	1 × 10 <sup>13</sup> vecteurs génomiques/ml	Refus d'inscription	Liste des médicaments - Établissements Valeur thérapeutique Hémophilie B
GSK	Jemperli	dostarlimab	Sol. Perf. I.V.	50 mg/ml (10 ml)	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Cancer de l'endomètre (CE) avancé ou récidivant
Medison	Myalepta	métréleptine	Pd. Inj. S.C.	3 mg	Refus d'inscription	Liste des médicaments Valeur thérapeutique lipodystrophie généralisée et partielle
Medison	Myalepta	métréleptine	Pd. Inj. S.C.	5,8 mg	Refus d'inscription	Liste des médicaments Valeur thérapeutique Lipodystrophie généralisée et partielle
Medison	Myalepta	métréleptine	Pd. Inj. S.C.	11,3 mg	Refus d'inscription	Liste des médicaments Valeur thérapeutique Lipodystrophie généralisée et partielle
N. Nordisk	Ozempic	sémaglutide	Sol. Inj. S.C. (stylo)	0,68 mg/ml (3 ml)	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une nouvelle teneur Diabète Type 2
Pfizer	Elrexio	elranatamab	Sol. Inj. S.C.	40 mg/ml (1,1 ml)	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Réalisation d'un suivi clinique Myélome multiple récidivant ou réfractaire
Pfizer	Elrexio	elranatamab	Sol. Inj. S.C.	40 mg/ml (1,9 ml)	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Réalisation d'un suivi clinique Myélome multiple récidivant ou réfractaire

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Roche	Tecentriq SC	atézolizumab	Sol. Inj. S.C.	125 mg/ml (15 ml)	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Ajouter une nouvelle forme Ajouter une nouvelle teneur Atténuation du fardeau économique Cancer du poumon NPC et carcinome hépatocellulaire
Sumitomo	Orgovyx	rélugolix	Co.	120 mg	Inscription	Listes des médicaments Cancer de la prostate
U.C.B.	Bimzelx	bimekizumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	160 mg/ml	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue Arthrite psoriasique
U.C.B.	Bimzelx	bimekizumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	160 mg/ml	Inscription – Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une indication reconnue Arthrite psoriasique
Varia	seringues non stériles ENFit	seingues non stériles	Ser.	1 ml	Inscription	Liste des médicaments - RGAM Fournitures
Varia	seringues non stériles ENFit	seingues non stériles	Ser.	3 ml	Inscription	Liste des médicaments - RGAM Fournitures
Varia	seringues non stériles ENFit	seingues non stériles	Ser.	6 ml	Inscription	Liste des médicaments - RGAM Fournitures
Varia	seringues non stériles ENFit	seingues non stériles	Ser.	12 ml	Inscription	Liste des médicaments - RGAM Fournitures
Varia	seringues non stériles ENFit	seingues non stériles	Ser.	35 ml	Inscription	Liste des médicaments - RGAM Fournitures
Varia	seringues non stériles ENFit	seingues non stériles	Ser.	60 ml	Inscription	Liste des médicaments - RGAM Fournitures
Varia	pailles de prélèvement ENFit	pailles de prélèvement	paille	> 2 mm de diamètre	Inscription	Liste des médicaments - RGAM Fournitures
<b>En lien avec Qulipta</b>						
Lilly	Emgality	galcanézumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	120 mg/ml (1 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments Médicament d'exception
Lilly	Emgality	galcanézumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	120 mg/ml (1 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments Médicament d'exception
Lundbeck	Vyepti	eptinézumab	Sol. Perf. I.V.	100 mg/ml (1 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments Médicament d'exception

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Novartis	Aimovig	érénumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	70 mg/ml (1 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments Médicament d'exception
Novartis	Aimovig	érénumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	140 mg/ml (1 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments Médicament d'exception
Teva Innov	Ajovy	frémanézumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	150 mg/ml (1,5 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments Médicament d'exception
Teva Innov	Ajovy	frémanézumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	150 mg/ml (1,5 ml)	Modification d'une indication reconnue	Liste des médicaments Médicament d'exception

