

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN NOVEMBRE 2022

Date de transmission au ministre de la Santé
14 novembre 2022
© Gouvernement du Québec, 2022

Avis transmis au ministre le 14 novembre 2022

TABLE DES MATIÈRES

BYOOVIZ ^{MC}	4
<i>TRAITEMENT DE LA FORME NÉOVASCULAIRE DE LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE, DE LA DÉFICIENCE VISUELLE DUE À UN ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE, DE LA DÉFICIENCE VISUELLE DUE À UN ŒDÈME MACULAIRE SECONDAIRE À UNE OCCLUSION DE LA VEINE CENTRALE DE LA RÉTINE ET DE LA DÉFICIENCE VISUELLE DUE À UNE NÉOVASCULARISATION CHOROÏDIENNE SECONDAIRE À UNE MYOPIE PATHOLOGIQUE.</i>	
ELONOX ^{MC} ET ELONOX ^{MC} HP	12
<i>TROUBLES THROMBOEMBOLIQUES.</i>	
RADICAVA ^{MC}	16
<i>SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE</i>	
SEMGLEE ^{MC}	27
<i>DIABÈTE</i>	

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

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis au ministre le 14 novembre 2022

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

D^{re} Michèle de Guise, présidente-directrice générale, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

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

M^{me} Michèle Laroche, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

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

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

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

D^{re} Maryse Turcotte, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

M^{me} Helen-Maria Vasiliadis, professeure titulaire faculté de médecine et des sciences de la santé Université de Sherbrooke

Présidente

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

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

M^e 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

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

M^{me} Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : neurologie.

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

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

BYOOVIZ^{MC}

Traitement de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique, de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine et de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie pathologique.

Avis transmis au ministre en novembre 2022

Marque de commerce : Byooviz

Dénomination commune : Ranibizumab

Fabricant : Biogen

Forme : Solution injectable

Teneur : 10 mg/ml (0,23 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 Byooviz^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), de la déficience visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD), de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale rétinienne (OVCR) et de la déficience visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie pathologique, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indications reconnues pour le paiement

Il s'agit des mêmes indications reconnues pour le paiement que celles en vigueur concernant Lucentis^{MC}

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Byooviz^{MC} est un médicament biosimilaire du ranibizumab, dont le produit de référence est Lucentis^{MC}. Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé qui inhibe le facteur de croissance vasculaire endothélial de type A (VEGF-A; *Vascular endothelial growth factor*), cytokine qui joue un rôle primordial dans l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire. Il s'administre par injection intravitréenne. Le ranibizumab est actuellement inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement des pathologies suivantes, qui impliquent une prolifération des vaisseaux sanguins derrière la rétine et peuvent entraîner une perte de la vision centrale telle que :

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

- la forme néovasculaire de la DMLA;
- la déficience visuelle due à un OMD;
- la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OVCR;
- la déficience visuelle due à une NVC secondaire à une myopie pathologique.

De plus, le ministre a sursis à sa décision pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à l'occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR; [INESSS 2016](#)).

Byooviz^{MC} est approuvé par Santé Canada pour ces mêmes indications. Il est fourni sous forme de fiole exclusivement, comparativement à Lucentis^{MC} qui est inscrit en fiole et en seringue préremplie. Tous les formats commercialisés de ranibizumab sont destinés à l'administration de 1 dose unique. Il est à noter que Lucentis^{MC} est aussi indiqué pour le traitement de la rétinopathie des prématurés, indication qui n'a jamais été évaluée par l'INESSS. Le fabricant demande que Byooviz^{MC} soit inscrit selon les mêmes indications reconnues pour le paiement de Lucentis^{MC}. Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Byooviz^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Conformément au processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 8 mars 2022. Il vient confirmer que Byooviz^{MC} et Lucentis^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique de Byooviz^{MC} est donc reconnue pour le traitement de la DMLA, l'OMD, l'OBVR, l'OVCR et la NCV.

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

Le prix de vente garanti de 1 flacon de Byooviz^{MC} à la teneur de 10 mg/ml (0,23 ml) est de █ \$. À teneur équivalente, il correspond à environ █ % du prix de 1 fiole ou de 1 seringue préremplie de Lucentis^{MC} (1 575 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Byooviz^{MC} à Lucentis^{MC} sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Le fabricant estime que Byooviz^{MC} présente un coût de traitement annuel moyen inférieur à celui de Lucentis^{MC} pour le traitement des indications mentionnées ci-dessus (█ \$ comparativement à █ \$).

L'INESSS est en accord avec cette approche et ces conclusions, puisque rien ne porte à croire que les diverses formulations de ranibizumab puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Ainsi, il appert que Byooviz^{MC} présente un coût de traitement inférieur d'environ █ % à celui de Lucentis^{MC}.

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

Données cliniques

La mise en application de la mesure de transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence et la fin de la couverture des médicaments biologiques 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).

référence ([RAMQ 2021](#), [RAMQ 2022](#)) font que les versions novatrices ne sont plus remboursées, sauf exception, depuis le 13 avril 2022.

Puisqu'il s'agit du 1^{er} biosimilaire d'un anti-VEGF administré par voie intravitréenne, l'INESSS a effectué une recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui Byooviz^{MC} remplace le produit de référence (*switch*); aucune publication n'a été répertoriée. Cependant, une étude comparative de phase III réalisée sur près de 700 patients atteints de DMLA (Woo 2020, Bressler 2021) a été analysée. Ses résultats montrent qu'après 52 semaines de traitement, Byooviz^{MC} et Lucentis^{MC} procurent des bénéfices comparables, démontrés par la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) et le changement de l'épaisseur du sous-champ central (CST : *Central Subfield Thickness*). De plus, les résultats montrent que ces 2 produits ne se distinguent pas en ce qui concerne les profils d'innocuité et d'immunogénicité (Bressler 2021, Woo 2022).

Présentation

L'administration intravitréenne de la solution injectable de ranibizumab doit être réalisée en conditions d'asepsie. Contrairement au produit de référence, qui est fourni en seringue préremplie ([INESSS 2015](#)), l'usage de Byooviz^{MC}, offert en fiole exclusivement, implique plus de manipulations du médicament en raison de la mise en seringue préalable. Il existe donc un risque de contamination microbienne lors de la préparation.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu les commentaires de l'Association québécoise de la dégénérescence maculaire (AQDM) ainsi que ceux de l'International Federation of Ageing (IFA). D'abord, il est souligné que les maladies rétinienues telles que la DMLA affectent la vision centrale et ont un impact non négligeable sur les activités quotidiennes des patients ainsi que sur leur autonomie (lecture, écriture, reconnaissance des visages, conduite automobile, etc.). Puisque la rétine est un organe fragile et que tout dommage peut mener à une aggravation, voire la perte de l'acuité visuelle, l'arrivée d'un biosimilaire suscite plusieurs inquiétudes. Le caractère évolutif de ces maladies amène un aspect insécurisant et anxiogène pour le patient et son entourage. L'AQDM souligne qu'un système de surveillance et de soutien serait souhaitable, principalement pour assurer un suivi entre les visites auprès du clinicien. De plus, puisque les traitements doivent être répétés, le passage à un médicament biosimilaire s'accompagne de questionnements, par exemple en ce qui concerne l'impact sur la fréquence des injections. Finalement, il est souhaité par les patients que le médecin traitant ait le choix du traitement et que la décision finale soit prise de façon éclairée avec eux. Les associations mentionnent aussi que le retrait de Lucentis^{MC} de façon unilatérale devrait être exclu et que certaines dispositions d'exception devraient être considérées.

Perspective du clinicien

Au cours des présents travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu plusieurs communications d'ophtalmologistes. Ils déplorent le peu de données d'efficacité et d'innocuité disponibles sur le produit biosimilaire du ranibizumab et aimeraient avoir accès à des données à plus long terme et sur un plus grand nombre de patients, comme c'est le cas des médicaments novateurs de ce champ d'expertise. Ils souhaitent fortement que certaines situations cliniques soient considérées dans l'analyse d'exclusions potentielles, tel le traitement de patients monoculaires préalablement stables avec le médicament novateur. De plus, ils souhaitent que soient exclus les cas d'échec du traitement par le médicament biosimilaire ou d'intolérance à celui-ci. Dans ces situations, l'accès au traitement novateur devrait être possible afin de ne pas compromettre l'état de cette population cliniquement vulnérable. Certaines de ces préoccupations

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

avaient été soulignées par d'autres cliniciens dans des travaux antérieurs de l'INESSS (*Innocuité de la substitution et de l'interchangeabilité des médicaments biologiques*, [INESSS 2020](#)). Les ophtalmologistes soulignent également le fait qu'une perte d'efficacité peut avoir un effet majeur et potentiellement irréversible sur la rétine. Tout comme le mentionne la Société canadienne d'ophtalmologie, le principe de prudence devrait avoir préséance afin que la transition se fasse de façon harmonieuse, sans baisse d'efficacité et sans heurts.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l'impact sur le budget de la RAMQ de l'inscription de Byooviz^{MC} pour les indications demandées. Elle repose notamment sur des données provenant de la base de données IQVIA^{MC}, ainsi que sur différents postulats, afin d'estimer le nombre de patients admissibles à Byooviz^{MC}. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs	
	Fabricant	INESSS
TAILLE DU MARCHÉ		
Nombre total projeté d'unités ^a de Lucentis ^{MC} (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Pour les patients nouvellement traités	s. o.	■, ■ et ■
Pour les patients présentement traités	s. o.	■ et ■
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Byooviz ^{MC} (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	73, 100 et 100 %
Provenance de ces parts de marché	Lucentis ^{MC}	Lucentis ^{MC}
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Coût par unité (sur 3 ans)		
Byooviz ^{MC}	■ \$	■ ^b \$
Lucentis ^{MC}	1 575 \$	1 633 ^b \$

s. o. : Sans objet.

a Lucentis^{MC} est fourni sous forme de seringue préremplie ou de fiole de même volume, tandis que Byooviz^{MC} est seulement offert sous forme de fiole. Les formats sont jugés équivalents et interchangeables. L'INESSS suppose que chaque fiole ou seringue préremplie est destinée à l'administration de 1 dose unique.

b Ce coût inclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, des économies sur 3 ans de ■ \$ pourraient être engendrées sur le budget de la RAMQ, dans l'hypothèse selon laquelle ■ ordonnances de Byooviz^{MC} seraient remboursées au cours de ces années pour les indications demandées.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a plutôt estimé le nombre total d'unités sur 3 ans à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour Lucentis^{MC}, et ce, sur la période s'échelonnant d'août 2017 à juillet 2022. De plus, puisque Byooviz^{MC} est le 1^{er} biosimilaire d'un anti-VEGF administré par voie intravitréenne, la mesure de transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence ([RAMQ 2021](#), [RAMQ 2022](#)) est applicable. De ce fait, l'INESSS présume que tous les nouveaux patients se verraient offrir Byooviz^{MC}; il irait donc chercher l'entièreté de ce marché. D'un autre côté, pour les patients présentement traités par Lucentis^{MC}, une période de transition de 4 mois a été supposée dans les analyses avant l'application de la mesure de transition précitée. Ces modifications ont globalement pour effet

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'augmenter le nombre projeté de fioles de Byooviz^{MC} et, ainsi, les économies engendrées sur le budget de la RAMQ.

Impacts budgétaires de l'inscription de Byooviz^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA, de la déficience visuelle due à un OMD, une OVCR ou une NVC secondaire à une myopie pathologique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	38 482 196 \$	53 692 093 \$	54 380 491 \$	146 554 780 \$
Nombre de fioles				
IMPACT NET^b				
RAMQ	-20 706 728 \$	-28 890 960 \$	-29 261 378 \$	-78 859 066 \$

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge; OMD : Œdème maculaire diabétique; OVCR : Œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale rétinienne; NVC : Néovascularisation choroïdienne.

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

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

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 78,9 M\$ pourraient être engendrées sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de Byooviz^{MC} pour le traitement de ces indications. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle ■ fioles seraient remboursées. Il est à noter que la mise en application de la mesure de transition aux médicaments biosimilaires pourrait différer de celle estimée par l'INESSS. De ce fait, des coûts ou économies d'environ 1,9 M\$ sont à attendre pour chaque mois d'écart.

Notons également que Lucentis^{MC} est présentement remboursé pour certains patients par le biais de la mesure du patient d'exception. Advenant le transfert de ces patients vers Byooviz^{MC}, des économies additionnelles de 1,2 M\$ pourraient être engendrées sur 3 ans. Il convient de mentionner que de l'incertitude réside dans cette estimation. En effet, celle-ci prend en compte la totalité des demandes approuvées par le biais de la mesure du patient d'exception, y compris celles concernant l'indication de traitement de la rétinopathie chez les prématurés, indication qui n'a pas été évaluée par l'INESSS.

Finalement, l'INESSS juge pertinent de relever qu'Avastin^{MC} est également utilisé hors indication en établissement de santé, dans certaines situations. Toutefois, il a été estimé que cette pratique demeurerait similaire advenant l'inscription de Byooviz^{MC}, puisque le prix de ce dernier reste toujours supérieur à celui d'Avastin^{MC}. Celui-ci n'a donc pas été retenu dans les analyses.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Byooviz^{MC} et Lucentis^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Des données cliniques comparatives entre Byooviz^{MC} et Lucentis^{MC} montrent des bénéfices comparables en ce qui concerne la variation de la MAVC et du CST après 52 semaines de traitement. Les 2 produits ne se distinguent pas concernant les profils d'innocuité et d'immunogénicité.
- Selon les patients, l'arrivée d'un 1^{er} biosimilaire pour injection intravitréenne amène un lot d'inquiétudes. Ils sont aussi préoccupés par un effet sur la fréquence des injections et sur le profil

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'innocuité du produit. Finalement, ils aimeraient que le médecin ait le choix du traitement et que la décision finale soit prise avec le patient.

- Selon les cliniciens, des exclusions devraient s'appliquer à certaines situations cliniques (patient monoculaire, échec du médicament biosimilaire ou intolérance à celui-ci, etc.) étant donné la vulnérabilité clinique de ces patients.
- Pour des bénéfices de santé jugés comparables, le coût de traitement de Byooviz^{MC} est inférieur à celui de Lucentis^{MC} pour le traitement des 4 indications présentement remboursées.
- Des économies d'environ 78,9 M\$ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de Byooviz^{MC}.
- Aucune visite supplémentaire n'est prévue auprès du clinicien afin de procéder au transfert du produit de référence vers le médicament biosimilaire.
- Considérant les préoccupations et commentaires reçus, l'INESSS propose qu'une période de transition vers le médicament biosimilaire soit mise en place.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

En juin 2016, l'INESSS a transmis au ministre une recommandation d'ajout d'une indication reconnue au ranibizumab sur les listes des médicaments pour le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une OBVR, et ce, à certaines conditions ([INESSS 2016](#)). Advenant l'ajout de cette indication à Byooviz^{MC}, l'indication reconnue pour le paiement serait la même que celle qui a été proposée pour Lucentis^{MC}.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Biogen Canada Inc.** Byooviz^{MC}. Monographie de produit. 2022/03/08. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00065275.PDF
- **Bressler NM, Veith M, Hamouz J et coll.** Biosimilar SB11 versus reference ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: 1-year phase III randomized clinical trial outcomes. *Br J Ophthalmol* 2021;0:1-8.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Innocuité de la substitution et de l'interchangeabilité des médicaments biologiques. Québec, Qc INESSS; 2020: disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Biosimilaires_EC.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Lucentis^{MC} – Œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR). Québec, Qc INESSS; 2016: disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Lucentis_2016_06.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Lucentis^{MC} – Toutes indications. Québec, Qc INESSS; 2015: disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2015/Lucentis_2015_02_CAV.pdf
- **Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).** Infolettre 109. disponible à : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2021/info109-21.pdf>.
- **Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).** Infolettre 302. disponible à : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2022/info302-21.pdf>.
- **Société canadienne d'ophtalmologie.** Joint Position Statement on Biosimilar Drugs. Octobre 2022 : disponible à : <https://www.cosprc.ca/wp-content/uploads/2022/10/Biosimilars-October-18-2022-ENG.pdf>.
- **Woo SJ, Kim T, Oh IK et coll.** A post hoc analysis of a phase 3 trial to define baseline factors associated with treatment outcomes of SB11 (ranibizumab biosimilar). Présenté au AAO 2022; septembre 30-octobre 3 2022; Chicago, IL. Poster PO385.

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

- **Woo SJ, Veith M, Hamouz J et coll.** [Efficacy and Safety of a Proposed Ranibizumab Biosimilar Product vs a Reference Ranibizumab Product for Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial.](#) Jama Ophtalmol 2021;139(1):68-76.

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

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

ANNEXE

Tableau récapitulatif concernant le ranibizumab (novembre 2022)

	Produit de référence	Médicament biosimilaire
Marque de commerce	Lucentis ^{MC}	Byooviz ^{MC}
Fabricant	Novartis	Biogen
Forme		
Sol. Inj. 10 mg/ml (0,23 ml)	✓	✓
Sol. Inj. (ser) 10 mg/ml (0,165 ml)	✓	
Indications évaluées par l'INESSS		
	DMLA, NVC, OBVR ^a , OMD, OVCR	DMLA, NVC, OMD, OVCR
Stabilité^b		
Sol. Inj. 10 mg/ml (0,23 ml)	Entreposage entre 2 °C et 8 °C; stable à température ambiante (25°C) pour une durée maximale de 24 h (fiole non ouverte) ^c	Entreposage entre 2 °C et 8 °C; stable à température ambiante (30 °C) pour une durée maximale de 30 jours (fiole non ouverte) ^c
Sol. Inj. (ser) 10 mg/ml (0,165 ml)	Entreposage entre 2 °C et 8 °C; stable à température ambiante (25 °C) pour une durée maximale de 24 h	s. o.
Prix unitaire^d		
Sol. Inj. 10 mg/ml (0,23 ml)	1 575,00 \$	■ \$
Sol. Inj. (ser) 10 mg/ml (0,165 ml)	1 575,00 \$	s. o.

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge; NVC : Néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie pathologique; OBVR : Occlusion d'une branche veineuse rétinienne; OMD : Œdème maculaire diabétique; OVCR : Occlusion de la veine centrale rétinienne; s. o. : Sans objet.

a Indication évaluée en juin 2016 et pour laquelle le ministre a sursis à sa décision.

b Données de stabilité tirées des monographies de produit (informations non exhaustives; se référer à la monographie pour les données de stabilité détaillées).

c Les données sur la stabilité du ranibizumab mis en seringue ne sont pas disponibles.

d Prix de vente garanti tiré de la mise à jour de la *Liste des médicaments* du 9 novembre 2022 ou prix soumis 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).

ELONOX^{MC} ET ELONOX^{MC} HP

Troubles thromboemboliques

Avis transmis au ministre en novembre 2022

Marque de commerce : Elonox

Dénomination commune : Énoxaparine

Fabricant : Fresenius

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue)

Teneur : 100 mg/ml (0,3; 0,4; 0,6; 0,8 et 1 ml)

Marque de commerce : Elonox HP

Dénomination commune : Énoxaparine

Fabricant : Fresenius

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue)

Teneur : 150 mg/ml (0,8 et 1 ml)

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 Elonox^{MC} et Elonox^{MC} HP sur les listes des médicaments pour la prévention et le traitement des troubles thromboemboliques.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Elonox^{MC} et Elonox^{MC} HP sont des médicaments biosimilaires de l'énoxaparine, dont les produits de référence sont Lovenox^{MC} et Lovenox^{MC} HP, respectivement. L'énoxaparine est une héparine de faible poids moléculaire utilisée comme agent antithrombotique. Elle est indiquée pour la thromboprophylaxie chirurgicale, la prévention de la thrombose veineuse profonde et le traitement de celle-ci en présence ou non d'une embolie pulmonaire, le traitement de certaines cardiopathies ischémiques ainsi que pour la prévention de la coagulation au cours de l'hémodialyse. D'autres biosimilaires sont actuellement inscrits à la section régulière des listes des médicaments, soit Inclunox^{MC}, Inclunox^{MC} HP, Noromby^{MC}, Noromby^{MC} HP, Redesca^{MC} et Redesca^{MC} HP. Il s'agit de la 1^{re} évaluation d'Elonox^{MC} et Elonox^{MC} HP par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de l'énoxaparine aux concentrations de 100 mg/ml et de 150 mg/ml. Conformément au processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 26 octobre 2022. Il vient

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

confirmer qu'Elonox^{MC} et Lovenox^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique d'Elonox^{MC} et Elonox^{MC} HP est donc reconnue.

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

Le prix de vente garanti des seringues d'Elonox^{MC} (contenant 100mg/ml d'énoxaparine) et d'Elonox^{MC} HP (contenant 150 mg/ml d'énoxaparine) de même que celui de leurs comparateurs pour le traitement des troubles thromboemboliques sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Prix unitaires des différentes formulations d'énoxaparine (INESSS)

	Elonox ^{MC} et Elonox ^{MC} HP	Redesca ^{MC} et Redesca ^{MC} HP		Noromby ^{MC} et Noromby ^{MC} HP		Inclunox ^{MC} et Inclunox ^{MC} HP	
	RAMQ ^b et É.d.s ^b	RAMQ ^a	É.d.s ^b	RAMQ ^a	É.d.s ^b	RAMQ ^a	É.d.s ^b
Sol. Inj. S.C. (100 mg/ml)							
30 mg	4,91 \$	4,96 \$	■ \$	4,96 \$	■ \$	4,96 \$	■ \$
40 mg	6,55 \$	6,62 \$	■ \$	6,62 \$	■ \$	6,62 \$	■ \$
60 mg	9,82 \$	9,92 \$	■ \$	9,92 \$	■ \$	9,92 \$	■ \$
80 mg	13,10 \$	13,23 \$	■ \$	13,23 \$	■ \$	13,23 \$	■ \$
100 mg	16,37 \$	16,54 \$	■ \$	16,54 \$	■ \$	16,54 \$	■ \$
Sol. Inj. S.C. (150 mg/ml)							
120 mg	19,65 \$	19,85 \$	■ \$	19,85 \$	■ \$	19,85 \$	■ \$
150 mg	24,56 \$	24,81 \$	■ \$	24,81 \$	■ \$	24,81 \$	■ \$

É.d.s : Établissements de santé; Sol. Inj. S.C. : Solution injectable sous-cutanée.

a Prix de vente garanti en vigueur sur la *Liste des médicaments* (28 septembre 2022). Il exclut celui des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

b Prix soumis par le fabricant

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Celle-ci a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'Elonox^{MC} et Elonox^{MC} HP comparativement aux biosimilaires Redesca^{MC}, Noromby^{MC} et Inclunox^{MC} ainsi que leur forme concentrée en énoxaparine (HP), sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires.

Le coût d'acquisition de médicament des différentes formulations d'énoxaparine, basé sur les prix en vigueur sur la *Liste des médicaments* de la RAMQ, a été considéré. Il appert que le coût de traitement, lequel se base sur une durée moyenne spécifique pour chacune des 9 indications reconnues pour le paiement, est ■■■■■ élevé en ce qui concerne Elonox^{MC} et Elonox^{MC} HP.

De son côté, l'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, puisque rien ne porte à croire que les différentes formulations aient une efficacité ou une innocuité différentielle. De même, étant donné l'utilisation accrue de ces biosimilaires en établissement, le différentiel des coûts de thérapies selon cette perspective a été pris en compte. Ainsi, dans les 2 perspectives considérées, le coût d'acquisition d'Elonox^{MC} et Elonox^{MC} HP est jusqu'à ■■■ % plus faible que ses comparateurs.

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

La mise en application de la mesure de transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence et la fin de la couverture des médicaments biologiques de référence ([RAMQ 2021](#), [RAMQ 2022](#)) font que les versions novatrices ne sont plus remboursées, sauf exception, depuis le 13 avril 2022. De ce fait, l'INESSS n'effectue plus de recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui le biosimilaire remplace le produit de référence (c.-à-d. données de switch).

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant vise le remboursement d'Elonox^{MC} et Elonox^{MC} HP pour les mêmes indications reconnues que celles de Lovenox^{MC} et de Lovenox^{MC} HP. Elle repose notamment sur des données provenant d'une évaluation précédente de l'INESSS, soit celle des biosimilaires Noromby^{MC} et Noromby^{MC} HP.

Selon le fabricant les économies attendues sur le budget de la RAMQ sont de ■■■ \$ pour 386 022 seringues d'Elonox^{MC} et, dans les établissements de santé, de ■■■ \$ pour 4 346 298 seringues, au cours des 3 premières années suivant l'inscription du médicament.

Selon l'INESSS, compte tenu du fait que le coût d'acquisition est moins élevé que celui des biosimilaires inscrits sur les listes des médicaments, les économies attendues pour la RAMQ et les établissements de santé sont marginales.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Elonox^{MC} et Lovenox^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Le coût d'acquisition d'Elonox^{MC} étant inférieur à celui des biosimilaires présentement inscrits sur les listes des médicaments, celui-ci est considéré comme efficient.
- Des économies marginales sont attendues pour la RAMQ et les établissements de santé à la suite de son inscription.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Inclunox et Inclunox HP – Troubles thromboemboliques. Québec, QC, INESSS. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2021/Inclunox_2021_04.pdf
- **Régie de l'assurance maladie du Québec.** Transition vers les médicaments biosimilaires [En ligne. Page consultée le 21 octobre 2022]. Disponible à : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/pharmaciens/medicaments/Pages/biosimilaire.aspx#insuline>

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

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

ANNEXE

**Tableau récapitulatif des médicaments biosimilaires de l'énoxaparine évalués par l'INESSS
(novembre 2022)**

Marque de commerce	Redesca ^{MC} Redesca ^{MC} HP	Noromby ^{MC} Noromby ^{MC} HP	Inclunox ^{MC} Inclunox ^{MC} HP	Elonox ^{MC} Elonox ^{MC} HP
Fabricant	Valeo	Juno	Sandoz	Fresenius
Statut d'inscription sur les listes des médicaments	Inscrit	Inscrit	Inscrit	En évaluation
Présentation				
Teneur de 100 mg/ml	Redesca^{MC}	Noromby^{MC}	Inclunox^{MC}	Elonox^{MC}
Seringue	✓	✓	✓	✓
Fiole de 3 ml ^a	✓ (stabilité de 28 jours une fois entamée)	s. o.	s. o.	s. o.
Teneur de 150 mg/ml	Redesca^{MC} HP	Noromby^{MC} HP	Inclunox^{MC} HP	Elonox^{MC} HP
Seringue	✓	✓	✓	✓
Coût unitaire^b				
Teneur de 100 mg/ml	Redesca^{MC}	Noromby^{MC}	Inclunox^{MC}	Elonox^{MC}
Seringue de 0,3 ml	4,96 \$	4,96 \$	4,96 \$	\$
Seringue de 0,4 ml	6,62 \$	6,62 \$	6,62 \$	\$
Seringue de 0,6 ml	9,92 \$	9,92 \$	9,92 \$	\$
Seringue de 0,8 ml	13,23 \$	13,23 \$	13,23 \$	\$
Seringue de 1 ml	16,54 \$	16,54 \$	16,54 \$	\$
Fiole de 3 ml	49,62 \$	s. o.	s. o.	
Teneur de 150 mg/ml	Redesca^{MC} HP	Noromby^{MC} HP	Inclunox^{MC} HP	Elonox^{MC} HP
Seringue de 0,8 ml	19,85 \$	19,85 \$	19,85 \$	\$
Seringue de 1 ml	24,81 \$	24,81 \$	24,81 \$	\$

s. o : Sans objet.

a Seul le biosimilaire Redesca^{MC} est fourni en fiole multidoses de 3 ml.

b Le coût unitaire par seringue provient du prix soumis par le fabricant et de la *Liste des médicaments*

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

RADICAVA^{MC}

Sclérose latérale amyotrophique

Avis transmis au ministre en novembre 2022

Marque de commerce : Radicava

Dénomination commune : Édaravone

Fabricant : Mitsubishi

Forme : Suspension orale

Teneur : 105 mg/5 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 la suspension orale de Radicava^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

L'indication reconnue serait sensiblement la même que celle de la solution pour perfusion intraveineuse (I.V.) de Radicava^{MC}, soit :

- ◆ pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), chez les personnes qui présentent chacun des éléments suivants :
 - un diagnostic de la SLA définitif ou probable selon les critères diagnostiques d'El Escorial révisés;
 - des symptômes de la maladie depuis moins de 2 ans;
 - un score d'au moins 2 points pour chaque élément de l'échelle ALSFRS-R, sauf pour la dyspnée, l'orthopnée et l'insuffisance respiratoire, pour lesquelles un score de 4 points est requis;
 - une capacité vitale forcée supérieure à 80 % de la valeur prédite;
 - pas de trachéotomie;
 - une clairance à la créatinine supérieure à 50 ml/min;
 - une autonomie préservée.

La durée maximale de chaque autorisation est de 6 mois.

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

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'une absence de trachéotomie chez son patient.

Les personnes qui ont obtenu un remboursement de l'édaravone I.V. en vertu de son indication reconnue pour le paiement sont admissibles au remboursement de l'édaravone orale sous réserve que le prescripteur fournisse la preuve de l'absence de trachéotomie avant le début du traitement par l'édaravone orale.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'édaravone est un antioxydant pouvant prévenir les dommages des cellules cérébrales nerveuses. Il se présente sous forme de solution pour perfusion I.V. L'édaravone est approuvée par Santé Canada pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et sa forme I.V. est inscrite sur les listes des médicaments sous certaines conditions. Un autre médicament indiqué pour le traitement de cette maladie est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes : le riluzole (Rilutek^{MC} et versions génériques), traitement oral qui ciblerait l'activité du glutamate.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de la suspension orale de Radicava^{MC} par l'INESSS, 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 canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de l'édaravone sous forme de solution pour perfusion I.V. a déjà été reconnue lors de travaux antérieurs ([INESSS 2019](#)).

L'appréciation de la valeur thérapeutique de l'édaravone orale s'appuie sur les résultats d'un essai (Shimizu 2021) comparant la biodisponibilité de 1 dose de 105 mg de suspension orale d'édaravone (105 mg/5 ml) à celle de 1 dose de 60 mg de solution pour perfusion I.V. d'édaravone, administrées à jeun chez 42 patients japonais en bonne santé. Les résultats montrent que la biodisponibilité des formes orale et injectable est similaire. En conséquence, il est attendu que l'efficacité et l'innocuité des produits soient semblables. Notons qu'en raison des différences de formulation et de voie d'administration, les produits ne peuvent être déclarés bioéquivalents.

Les résultats d'un essai multicentrique de phase III à devis ouvert et sans comparateur (Genge 2022), ayant pour objectif d'évaluer l'innocuité à long terme du traitement par la suspension orale d'édaravone chez des adultes atteints de SLA, ont aussi été considérés. Ceux-ci tendent à démontrer que la suspension orale d'édaravone est assez bien tolérée, mais l'absence de groupe comparateur limite l'interprétation des résultats obtenus et ne permet pas de déterminer si le profil d'innocuité de l'édaravone orale se distingue notamment de celui de l'édaravone 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).

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de la suspension orale d'édaravone, l'INESSS a reçu une communication de la Société de la sclérose latérale amyotrophique du Québec (SLA-Québec). Les informations soumises proviennent des réponses à un sondage en ligne réalisé par SLA-Canada en novembre 2021 et rempli par des patients atteints de la SLA ainsi que par des proches aidants. Plus de 600 personnes ont répondu au sondage et près de 20 % des répondants résidaient au Québec. Environ 70 % des répondants étaient des proches aidants et les autres, des patients atteints de la SLA.

Parmi les patients, la majorité avait reçu le diagnostic au cours des 2 années précédant leur participation au sondage. Selon les répondants, l'annonce d'un diagnostic de SLA entraîne un bouleversement majeur dans la vie des patients et de leurs proches. Puisqu'il n'existe à ce jour aucun moyen de vaincre cette maladie, son annonce implique de renoncer à un mode de vie, à des activités, à des projets et s'accompagne une grande souffrance qu'accroît la nature progressive et irréversible de la maladie.

L'apparition, puis l'aggravation de symptômes tels que la faiblesse des membres, les troubles de mobilité, les difficultés respiratoires, de déglutition et de langage, la perte de poids et la fatigue affectent grandement l'autonomie et la vie sociale des patients et, ultimement, celles de leurs proches. Les patients estiment que les médicaments offerts ne permettent pas de traiter cette maladie de façon adéquate. D'une part, ils sont incertains de l'efficacité du riluzole. D'autre part, bien que certains répondants rapportent que le traitement par édaravone I.V. a pu ralentir la progression de la maladie et préserver certaines fonctions, plusieurs insistent sur le fait que son horaire d'injection implique un remaniement complet des activités quotidiennes. Les contraintes liées à l'administration de ce traitement sont telles que des patients susceptibles d'en bénéficier ont préféré y renoncer. L'arrivée de la forme orale d'édaravone suscite donc beaucoup d'espoir et les répondants qui y ont eu accès par l'entremise d'essais cliniques s'en disent satisfaits.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a pas reçu de communication de clinicien, mais a mené une consultation. Selon les experts consultés, les nouveaux patients sont peu enthousiastes à l'idée d'entreprendre un traitement par édaravone I.V. en raison de sa fréquence d'administration. Néanmoins, le taux d'observance est généralement bon, de l'ordre de 75 à 80 %, mais les experts sont d'avis qu'il pourrait être meilleur avec la forme orale.

Besoin de santé

La SLA est une maladie neurodégénérative mortelle qui progresse rapidement et pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif. Aucun médicament commercialisé au Canada ne parvient à traiter cette maladie de manière adéquate. Les options thérapeutiques se limitent au riluzole, médicament qui a un effet modeste sur la survie des patients, et à l'édaravone, qui ralentit le déclin fonctionnel chez un sous-groupe de patients au stade initial de la maladie. Des options thérapeutiques supplémentaires efficaces, bien tolérées et capables de maintenir la fonctionnalité, d'améliorer la qualité de vie des patients ou de leurs proches, d'augmenter la survie ou de ralentir l'évolution de la maladie sont nécessaires afin de combler le grand besoin de santé.

À la progression de la maladie, les patients présentent des symptômes de plus en plus invalidants, ils deviennent moins autonomes et ont de plus en plus de difficulté à effectuer leurs activités quotidiennes. Ils sont contraints à restreindre leurs activités, à abandonner leur emploi ou à demeurer à la maison. Les

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

patients peuvent avoir besoin d'aide pour marcher, faire leur toilette et s'alimenter, ainsi que d'un environnement adapté à leur condition. Ces limitations ont des répercussions importantes sur la qualité de vie des patients et de leurs proches.

Malgré les bénéfices que pourrait procurer un traitement par l'éдаравone, il s'administre actuellement par perfusion I.V. en 60 minutes, durant 10 jours par cycle de 28 jours en période de maintien. Les contraintes liées à l'administration I.V. peuvent constituer une limite à l'accès au traitement pour les patients. Pour ceux en traitement par éдаравone I.V., comme pour les nouveaux patients, la suspension orale d'éдаравone est une option de traitement moins invasive, qui se distingue de la forme I.V. par sa plus grande commodité et par une réduction du fardeau associé au traitement. En effet, la suspension orale d'éдаравone peut être avalée ou administrée au moyen d'une sonde d'alimentation. Il est à noter toutefois qu'elle doit être prise le matin, après avoir jeûné toute la nuit. Un délai d'au moins 1 heure après la prise du médicament est nécessaire avant de manger ou de boire autre chose que de l'eau (Monographie de produit, 2022).

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS est d'avis de reconnaître la valeur thérapeutique de la suspension orale d'éдаравone.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti pour la suspension orale d'éдаравone et celui de ses comparateurs, ainsi que leur coût d'acquisition pour le traitement de la SLA, se trouve dans le tableau suivant.

Coût d'acquisition de la suspension orale d'éдаравone et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition par cycle de 28 jours ^c
Éдаравone Suspension orale, 105 mg/5 ml Radicava ^{MC}	105 mg, 1 fois par jour x 14 jours, puis 14 jours sans administration, puis 105 mg par jour x 10 jours sur 14 jours, puis 14 jours sans administration	12 880 \$/boîte de 2 flacons de 735 mg/35 ml 9 200 \$/boîte de 1 flacon de 1 050 mg/50 ml	12 880,00 \$ (1 ^{er} cycle) 9 200,00 \$ (cycle subséquent)
COMPARATEURS			
Riluzole Comprimé pelliculé, 50 mg Apo-Riluzole et Mylan-Riluzole	50 mg, 2 fois par jour	3,44 /comprimé	192,42 \$
Éдаравone Infusion I.V., 30 mg/100 ml Radicava ^{MC}	60 mg par jour x 14 jours, puis 14 jours sans administration, puis 60 mg par jour x 10 jours sur 14 jours, puis 14 jours sans administration	460 \$ /sac de 30 mg	12 880,00 \$ (1 ^{er} cycle) 9 200,00 \$ (cycle subséquent)

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou l'usage clinique courant.

b Prix tiré de la *Liste des médicaments* d'octobre 2022 ou soumis par le fabricant.

c Une utilisation parfaite des médicaments est présumée. Ce coût exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée pour comparer la forme orale d'éđaravone à celle I.V. pour le traitement de la SLA chez les patients adultes. Aucune nouvelle donnée clinique issue d'étude clinique et aucune nouvelle mesure de la qualité de vie comparative entre les modes d'administration I.V. et oral n'ont été soumises. Bien que le traitement par l'éđaravone I.V. puisse entraîner des effets indésirables liés à la perfusion I.V., tels qu'une infection au site d'injection ou une thrombose liée à la perfusion, leur incidence est relativement faible, soit d'environ 0,68 et 0,23 %, respectivement (selon les données de vie réelle colligées par le programme de soutien aux patients du fabricant) et ils ont été considérés comme non significatifs lors des consultations auprès d'experts. Ainsi, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité jugées similaires entre les 2 formes de l'éđaravone, l'INESSS juge que l'analyse de coûts représente un devis plus approprié pour capturer quelques différences sur le plan de l'innocuité et de l'utilisation de ressources liées au mode d'administration I.V. Pour des raisons de validité externes concernant le contexte réel de soins, les coûts annuels de l'administration de l'éđaravone orale prise en association avec le riluzole seront comparés à ceux de l'éđaravone I.V. prise en association avec le riluzole, selon la perspective d'un système de soins de santé.

Les coûts indirects n'ont pas été considérés dans le cadre de cette analyse. Comme mentionné dans la section Besoin de santé, la plus grande commodité et la réduction du fardeau associé au traitement oral sont importantes pour les familles affectées par la SLA. Méthodologiquement, l'utilisation de coûts indirects associés à une perte de productivité a peu de validité externe, selon les experts consultés impliqués dans la prise en charge des patients atteints de SLA au Québec, puisque la proportion de patients atteints de SLA et actifs professionnellement est faible (de 5 à 10 %). En effet, plusieurs sont à la retraite au moment du diagnostic, tandis que la majorité des autres doit cesser de travailler en raison du handicap engendré par la maladie. Notons toutefois que la forme orale d'éđaravone permettrait d'alléger le fardeau pesant sur le patient et ses proches aidants, notamment en évitant des déplacements dans le cas des patients qui doivent se faire administrer le produit en clinique.

Pour mieux quantifier l'impact organisationnel d'un changement du mode d'administration de l'éđaravone, l'Institut a procédé à une analyse approfondie des coûts intrinsèques comparant le mode d'administration d'éđaravone I.V. à la suspension orale d'éđaravone. Ainsi, les coûts considérés incluent les coûts d'acquisition des produits ainsi que ceux associés à l'administration I.V. Une consultation auprès des établissements de santé a été effectuée par l'INESSS afin de comprendre l'impact du changement du mode d'administration ainsi que les fournitures et titres d'emploi impliqués. Ainsi, les coûts considérés par l'Institut pour l'administration par voie I.V. sont l'installation et la maintenance d'un cathéter central inséré par voie périphérique (CCIP) ainsi que ceux associés à une chambre implantable, nécessaires chez environ 50 et 20 % des patients, respectivement. Les coûts associés à l'utilisation des ressources proviennent principalement des rapports financiers annuels en établissement québécois (AS471) ainsi que du *Manuel des médecins spécialistes – Rémunération à l'acte* (RAMQ 2022). Enfin, aucune différence n'a été considérée en ce qui concerne l'observance aux 2 formulations d'éđaravone, en l'absence de données l'étayant.

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

Résultat de l'analyse des coûts comparant la suspension orale de Radicava^{MC} à son comparateur pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique en association avec le riluzole (INESSS)

Médicament	Édaravone (orale) et Riluzole	Édaravone (I.V.) et Riluzole
SCÉNARIO DE BASE ^a (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Coût de traitement annuel (1 ^{re} année)		
Coûts d'acquisition du médicament	126 823 \$	126 823 \$
Coûts d'administration ^b	0 \$	556 \$
Total	126 823 \$	127 378 \$
ANALYSE DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTE : SCÉNARIO INFÉRIEUR ^c	126 823 \$	126 823 \$
ANALYSE DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTE : SCÉNARIO SUPÉRIEUR ^d	126 823 \$	127 638 \$

- a Les estimations incluent les coûts d'acquisition du médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Inclut le coût associé à l'insertion et à l'entretien d'un cathéter central inséré par voie périphérique (CCIP) ou à l'insertion d'une chambre implantable en plus du coût des actes médicaux nécessaires ainsi que le temps d'observation par l'infirmière. Ces coûts sont également pondérés en fonction de la proportion de patients ayant besoin de ces interventions (CCIP : 50 %; chambre implantable : 20 %).
- c Les estimations sont réalisées en considérant qu'aucun patient n'a besoin de chambre implantable ni de CCIP.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 15 % de la proportion de patients ayant besoin de CCIP (58 %), d'une augmentation de la proportion de patients ayant besoin d'une chambre implantable (39 %), d'une augmentation de la durée d'insertion d'un CCIP (2 h) ainsi que des coûts les plus élevés en soins infirmiers, selon les rapports financiers en établissements (AS471).

Il ressort de cette analyse qu'annuellement, l'utilisation de la suspension orale d'edaravone en association avec le riluzole pour le traitement de SLA est d'un coût moins élevé (-556 \$) que celui de la combinaison edaravone I.V. avec riluzole. Dans les analyses de sensibilité déterministes, ces écarts varieraient entre -815 \$ et 0 \$ annuellement. À noter que l'edaravone est principalement utilisée hors établissement de santé au Québec. Il est pertinent de noter que la forme orale d'edaravone est une option de traitement moins invasive et plus commode, qui réduit le fardeau associé au traitement et pourrait permettre d'éviter des effets indésirables liés à la perfusion I.V.

Pour ce qui est des patients qui refusent actuellement le traitement par la forme I.V. d'edaravone pour des raisons de complexité et de lourdeur liées à l'administration, l'adoption du traitement oral entraînerait des coûts supplémentaires estimés à environ 120 000 \$, et pourrait apporter un gain modeste en ce qui concerne la qualité de vie ([INESSS 2019](#)).

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

Comparativement à sa forme I.V., un traitement à l'edaravone par voie orale permettrait de réduire le temps et les ressources qui doivent être consacrées au traitement. Cela aurait un effet bénéfique sur l'organisation des soins et diminuerait notamment le fardeau pesant sur les aidants naturels.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant vise l'inscription de l'edaravone orale sur les listes des médicaments pour le traitement de la SLA. Elle repose notamment sur des données de prévalence. Les principales hypothèses retenues par le fabricant et l'INESSS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs alternatives)	
	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Prévalence de SLA	6,84 par 100 000	s. o.
Proportion de patients atteints de SLA couverts par le régime public	■ %	s. o.
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)		
Patients présentement traités	■, ■ et ■	354
Nouveaux patients	■, ■ et ■	145, 145 et 145
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Durée de traitement		
Édaravone	s. o.	20 mois
Riluzole		19 mois
Croissance attendue du marché, sur 3 ans	■, ■ et ■ %	s. o.
Parts de marché de l'édaravone orale ^a (sur 3 ans)		
Patients présentement traités	■, ■ et ■ %	80 %
Nouveaux patients	■, ■ et ■ %	80, 80 et 85 %
Parts de marché des comparateurs (sur 3 ans)		
<u>Patients présentement traités</u>		
Riluzole seul	■, ■ et ■ %	13 %
Édaravone I.V. ^a	■, ■ et ■ %	7 %
<u>Nouveaux patients</u>		
Riluzole seul	■, ■ et ■ %	17, 17 et 12 %
Édaravone I.V. ^a	■, ■ et ■ %	3, 3 et 3 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût d'acquisition des traitements par cycle de 28 jours ^b		
<u>Édaravone orale</u>		
Cycle 1 :	12 880 \$	12 880 \$
Cycles subséquents :	9 200 \$	9 200 \$
<u>Édaravone I.V.</u>		
Cycle 1 :	12 880 \$	12 880 \$
Cycles subséquents :	9 200 \$	9 200 \$
Riluzole	s. o.	193 \$

I.V. : Intraveineuse; s. o. : Sans objet; SLA : Sclérose latérale amyotrophique.

a En association avec le riluzole.

b Coûts calculés selon les posologies recommandées par les monographies des produits. Ils excluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, l'adoption de l'édaravone sous forme orale aura un impact budgétaire de ■ \$ sur le régime public d'assurance médicaments de la RAMQ pour le traitement d'un total de ■ patients sur 3 ans, principalement en raison de l'augmentation prévue du nombre de patients optant pour l'édaravone par voie orale.

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

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, une approche différente de celle du fabricant est retenue pour estimer la population admissible au traitement. En effet, l'Institut se base plutôt sur les statistiques de facturation de la RAMQ sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2019 et le 30 juin 2022 afin d'extrapoler le nombre de patients qui seraient traités au cours des 3 prochaines années.

L'INESSS a également modifié les aspects suivants :

- Provenance des parts de marché : Selon le fabricant, les parts de marché proviendraient principalement de l'édaravone I.V, de même que des patients atteints de SLA n'ayant jamais reçu de traitement par l'édaravone. Selon les experts consultés par l'INESSS, les parts de marché de l'édaravone orale proviendraient également des patients recevant le riluzole seul. En effet, les patients recevant du riluzole ou ayant une intolérance à cet agent pourraient souhaiter recevoir la formulation orale d'édaravone. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Parts de marché : Dans l'analyse du fabricant, des parts de marché de ■■■ % dans la 1^{re} année ont été retenues pour les patients présentement traités. Selon l'avis des experts consultés, ces parts de marché semblent sous-estimées. Elles ont donc été augmentées à 80 %. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Croissance du marché : Selon le fabricant, l'ajout de la formulation orale d'édaravone sur les listes des médicaments entraînera une croissance du marché estimée à ■■■, ■■■ et ■■■ % dans les 3 premières années. Selon les experts consultés par l'INESSS, cette croissance du marché reposerait aussi sur les cas traités par le riluzole seul qui pourraient être intéressés par une formulation orale plus facile à utiliser. Ainsi, l'analyse de l'INESSS tient compte de la croissance du marché de manière différente en considérant que celle-ci proviendrait principalement des parts de marché du riluzole seul. Cette modification diminue l'impact budgétaire.
- Durée de traitement : Selon les experts consultés, les patients sont traités jusqu'à ce que la toxicité soit trop importante ou que les patients n'en retirent plus aucun bénéfice, notamment s'il y a présence de trachéotomie. Une durée moyenne de 20 mois pour les patients recevant l'édaravone a été retenue, alors qu'une durée de traitement de 19 mois a été retenue pour les patients recevant le riluzole, selon les données de facturations consultées. Cette modification diminue l'impact budgétaire.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de l'édaravone orale sur les listes des médicaments pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	24 608 887 \$	35 013 445 \$	15 711 705 \$	75 334 037 \$
Nombre de personnes	399	116	123	639 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	7 542 326 \$	22 824 871 \$	12 284 304 \$	42 651 501 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^d			21 064 671 \$
	Scénario supérieur ^e			51 562 829 \$

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

b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année sur l'autre. Le nombre de patients dans la 1^{re} année inclut les nouveaux patients et ceux présentement traités, tandis que les patients à l'an 2 et 3 représentent les nouveaux patients seulement.

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

d Les estimations sont réalisées en tenant compte de la réduction des parts de marché de l'édaravone orale (patients présentement traités : 70 %; nouveaux patients : 70, 70 et 75 % sur 3 ans), d'un nombre de patients réduit de 15 %, ainsi que de l'exclusion de 40 % des patients présentement traités utilisant le riluzole seul (selon une lettre reçue de la Société de la sclérose latérale amyotrophique du Québec, environ 40 % des patients ont reçu leur diagnostic il y a plus de 3 ans).

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des parts de marché (90 % par année).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 43 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'édaravone orale. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 639 patients seraient traités par la forme orale d'édaravone. De plus, l'ajout de l'édaravone orale pourrait permettre des économies allant jusqu'à environ 100 000 \$ sur 3 ans pour les établissements de santé, en raison d'une moindre utilisation des ressources en établissement comparativement à la formulation I.V.

Notons toutefois que le nombre de patients utilisant le riluzole seul est incertain et peut-être surestimé. En effet, certains d'entre eux pourraient avoir reçu leur diagnostic depuis plus de 2 ans et, par conséquent, pourraient ne pas être admissibles au traitement par édaravone. Cependant, les patients ayant déjà obtenu un remboursement de la forme I.V. d'édaravone pourraient être admissibles à la forme orale. En l'absence de données probantes, cela a été exploré en analyses de sensibilité (scénario inférieur). Dans le scénario inférieur, il a été considéré que 40 % des patients ont reçu leur diagnostic il y a plus de 3 ans, selon les informations collectées auprès de la Société de la SLA du Québec. Conséquemment, cette proportion de patients ne serait pas admissible au traitement par édaravone (un total de 104 patients présentement traités par le riluzole seul a été retenu). De ce fait, considérant également les modifications apportées aux autres paramètres dans ce scénario, l'impact net serait de 21 M\$ au cours des 3 premières années plutôt que 42 M\$ (réduction d'environ 50 %).

À titre d'information complémentaire, la proportion couverte par une assurance privée serait de ■ % parmi les utilisateurs de l'édaravone I.V., selon la base de données Pharmastat d'IQVIA^{MC}. Ainsi, l'impact budgétaire net sur le régime d'assurance privée est estimé à environ 58 M\$ sur 3 ans.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS recommande l'inscription de la suspension orale de Radicava^{MC} sur les listes des médicaments selon la même indication reconnue de paiement que la solution pour perfusion I.V. de Radicava^{MC}, si

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

certaines conditions sont respectées. Celles-ci figurent au début de cet avis. Les éléments suivants ont été considérés pour formuler cette recommandation :

- La valeur thérapeutique de l'édaravone sous forme de solution pour perfusion I.V. a déjà été reconnue pour le traitement de la SLA.
- Les paramètres pharmacocinétiques observés après l'administration de 1 dose unique de 105 mg de suspension orale d'édaravone chez des sujets sains sont semblables à ceux observés chez des sujets ayant reçu 60 mg de solution pour perfusion I.V. d'édaravone. En conséquence, il est attendu que l'efficacité et l'innocuité des produits soient similaires.
- Les résultats d'un essai d'innocuité de 48 semaines montrent que la suspension orale d'édaravone est assez bien tolérée, mais l'absence de groupe comparateur limite l'interprétation des résultats obtenus.
- L'INESSS reconnaît que le besoin de santé des patients atteints de la SLA est grand. Pour les patients en traitement par édaravone I.V., comme pour les nouveaux patients, la suspension orale d'édaravone est une option de traitement moins invasive, qui se distingue de la forme I.V. par sa plus grande commodité et par une réduction du fardeau associé au traitement.
- Le coût d'acquisition de l'édaravone orale utilisée avec le riluzole dans la 1^{re} année est de 126 823 \$. Il est inférieur à celui de la forme I.V.
- Il ressort de l'analyse de coûts que la forme orale d'édaravone permettrait des économies d'environ 556 \$ annuellement par patient en termes d'utilisation des ressources, comparativement à la forme I.V.
- Advenant l'ajout de l'édaravone orale sur les listes des médicaments, des coûts de plus de 42 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années.
- Une réduction d'environ 98,7 % du coût de l'édaravone orale serait nécessaire pour que l'impact budgétaire de son inscription sur les listes des médicaments soit nul en tenant compte de l'augmentation du nombre de personnes à traiter par l'édaravone.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Il est pertinent de noter que l'ajout de la forme orale d'édaravone permettra au fabricant d'éviter des coûts associés à l'administration I.V. de Radicava^{MC} actuellement pris en charge par son programme de soutien aux patients (PSP). De plus, les coûts de production d'une formulation orale sont généralement moins élevés que ceux d'une formulation stérile pour injection par voie I.V.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Genge A, Pattee GL, Sobue G, et coll.** Phase 3, open-label, multicenter safety study of oral edaravone in amyotrophic lateral sclerosis (MT-1186-A01): 48-week results. Manuscrit soumis à Muscle & Nerve le 8 juillet 2022.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Albrioz^{MC} – Sclérose latérale amyotrophique. Québec. Qc :INESSS;2022. [En ligne.] Disponible à : 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).** Radicava^{MC} – Sclérose latérale amyotrophique. Québec. Qc :INESSS;2019. [En ligne.] Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2019/Radicava_SL_A_2019_01.pdf.
- **Mitsubishi Tanabe Pharma America Inc.** Monographie de produit RADICAVA^{MC}. Novembre 2022.

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

- **Nakamaru Y, Kinoshita S, Kawaguchi A, et coll.** Pharmacokinetic profile of edaravone: a comparison between Japanese and Caucasian populations. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18(Suppl 1):80-7.
- **Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).** Manuel des médecins spécialistes - Rémunération à l'acte. 13 octobre 2022. [En ligne.] Disponible à :
<https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/syra/medecins-specialistes/150-facturation-specialistes/manuel-specialistes-remuneration-acte-RFP.pdf>
- **Santé Canada.** Ligne directrice - Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. Date de révision : 2018-06-08. Ottawa. [En ligne.] Disponible à :
https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes.pdf
- **Shimizu H, Nishimura Y, Shiide Y, et coll.** Bioequivalence Study of Oral Suspension and Intravenous Formulation of Edaravone in Healthy Adult Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021a;10(10):1188-97.

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).

SEMGLEE^{MC}

Diabète

Avis transmis au ministre en novembre 2022

Marque de commerce : Semglee

Dénomination commune : Insuline glargine

Fabricant : BGP pharma

Forme: Solution pour injection sous-cutanée

Teneur: 100 U/ml (3 ml)

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 Semglee^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Semglee^{MC} est un médicament biosimilaire de l'insuline glargine, dont le produit de référence est Lantus^{MC}. L'insuline glargine est un analogue recombiné de l'insuline humaine à action lente qui s'administre 1 fois par jour par voie sous-cutanée pour le traitement du diabète. Semglee^{MC} est approuvé par Santé Canada pour le traitement des patients de plus de 17 ans atteints de diabète de type 1 ou de type 2 et les enfants de plus de 6 ans atteints de diabète de type 1 devant prendre de l'insuline basale afin de maîtriser leur glycémie. Il se présente en stylos auto-injecteurs préremplis jetables de 3 ml, permettant l'injection de doses allant jusqu'à 80 U. L'insuline glargine à la concentration de 100 U/ml est actuellement inscrite sur les listes des médicaments en fiole de 10 ml (Lantus^{MC}), en cartouche de 3 ml (Basaglar^{MC}) et en stylo auto-injecteur de 3 ml (Basaglar^{MC} KwikPen^{MC}). Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Semglee^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de l'insuline glargine à la concentration de 100 U/ml. Conformément au processus d'évaluation des médicaments biosimilaires mis en place par l'INESSS en avril 2018, l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un biosimilaire s'appuie sur l'avis de conformité émis par Santé Canada. Pour le présent dossier, cet avis a été émis le 8 avril 2022. Il vient confirmer que Semglee^{MC} et Lantus^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité. La valeur thérapeutique de Semglee^{MC} est donc reconnue.

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

Le prix de vente garanti de Semglee^{MC} et celui de ses comparateurs 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).
--

Coût d'acquisition de Semglee^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Prix unitaire ^a
Insuline glargine, Sol. Inj. S.C. Semglee ^{MC}	■ \$/boîte de 5 stylos de 100 U/ml (3 ml)
Insuline glargine, Sol. Inj. S.C. Basaglar ^{MC} et Basaglar ^{MC} KwikPen ^{MC}	69,64 \$/boîte de 5 stylos ou cartouches de 100 U/ml (3 ml)

Sol. Inj. S.C. : Solution injectable sous-cutanée.

a Prix de vente garanti soumis par le fabricant ou tiré de la *Liste des médicaments* (septembre 2022).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Celle-ci a pour objectif d'évaluer l'efficacité de Semglee^{MC} comparativement au produit de référence Lantus^{MC} et au biosimilaire Basaglar^{MC} (et Basaglar^{MC} Kwikpen^{MC}), sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires.

Le coût annuel de chacun de ces produits a été calculé. Étant ■ et ■ % moins coûteux qu'un traitement par Lantus^{MC} et Basaglar^{MC}, respectivement, Semglee^{MC} permettrait des économies annuelles respectives de ■ et ■ \$ par rapport à ces comparateurs.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, car rien ne porte à croire que les différentes formulations de l'insuline glargine considérées puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Toutefois, l'INESSS ne conserve que Basaglar^{MC} et Basaglar^{MC} Kwikpen^{MC} comme comparateurs. Ainsi, le prix de Semglee^{MC} étant ■ % plus faible que celui de ses comparateurs, une différence de coût annuel allant de ■ à ■ \$ selon la posologie recommandée est attendue.

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

La mise en application de la mesure de transition aux médicaments biosimilaires pour les patients utilisant des médicaments biologiques de référence et la fin de la couverture des médicaments biologiques de référence ([RAMQ 2021](#), [RAMQ 2022](#)) font que les versions novatrices ne sont plus remboursées, sauf exception, depuis le 13 avril 2022. De ce fait, l'INESSS n'effectue plus de recherche documentaire afin de relever des données d'efficacité et d'innocuité chez des patients pour qui le biosimilaire remplace le produit de référence (c.-à-d. données de switch).

Par ailleurs, conscient des répercussions de l'utilisation des dispositifs jetables sur l'environnement, l'INESSS déplore l'absence d'une présentation en cartouche et d'un stylo durable pour Semglee^{MC}.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant vise l'inscription de Semglee^{MC} pour le traitement du diabète de type 1 et 2 chez les patients de plus de 17 ans et du diabète de type 1 chez les patients de 6 ans ou plus. Elle repose sur les données de facturations de la base de données Pharmastat d'IQVIA^{MC}. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs	
	Fabricant	INESSS
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Nombre de stylos et de cartouches d'insuline glargine (sur 3 ans)	■, ■ et ■	■, ■ et ■
Parts de marché du Semglee ^{MC} (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	12, 20 et 24 %
Principale provenance de ces parts de marché	Lantus ^{MC} et Basaglar ^{MC} (incluant Kwikpen ^{MC})	Basaglar ^{MC} (incluant Kwikpen ^{MC})
COÛT DES TRAITEMENTS^a		
Semglee^{MC} Basaglar^{MC} et Basaglar^{MC} Kwikpen^{MC} Lantus^{MC}	\$ par réclamation \$ par réclamation \$ par réclamation	■ \$ par unité d'insuline glargine 0,056 \$ par unité d'insuline glargine s. o.

s. o. : Sans objet.

a Ces coûts incluent les marges de grossistes et les honoraires du pharmacien.

Selon le fabricant, des économies de ■ \$ sont attendues sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du médicament. Cette estimation se base sur l'hypothèse selon laquelle ■ stylos de Semglee^{MC} seraient remboursés.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication. Il a toutefois conservé Basaglar^{MC} et Basaglar^{MC} KwikPen^{MC} comme seuls comparateurs, puis a estimé leur nombre d'unités à partir des données de facturation de la RAMQ. D'ailleurs, en s'inspirant des données épidémiologiques du diabète au Canada, le fabricant estime que la croissance du marché de l'insuline glargine serait de ■ %. Comme le démontrent les données de facturation de la RAMQ, la croissance du marché attendue serait plutôt de 15 % entre la 1^{re} et la 2^e année suivant l'inscription, puis de 13 % entre la 2^e et la 3^e année. En effet, cette croissance pourrait vraisemblablement s'expliquer par différents facteurs tels que le vieillissement de la population québécoise, l'augmentation de l'obésité (amplifiée par la pandémie) ainsi qu'un intérêt croissant pour les stylos d'insuline.

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

Impact budgétaire de l'inscription de Semglee^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 1 et 2 (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	986 837 \$	1 935 167 \$	2 670 728 \$	5 592 732 \$
Nombre de stylos de Semglee ^{MC}	■	■	■	■
IMPACT NET				
RAMQ ^{a,c}	-75 233 \$	-147 531 \$	-203 607 \$	-426 371 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur			-319 778 \$
	Scénario supérieur ^e			-532 964 \$

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une baisse de 25 % des parts de marché (9, 15 et 18 % au lieu de 12, 20 et 24 % sur 3 ans).
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % des parts de marché (15, 25 et 30 % au lieu de 12, 20 et 24 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de 426 371 \$ sont attendues sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de Semglee^{MC}, et ce, pour ■ stylos.

Selon les données de vente de la base Canadian Drugstore & Hospital Purchases Audit (CDH) d'IQVIA^{MC}, l'insuline glargine est également utilisée dans les établissements de santé, mais dans une proportion beaucoup moins importante (10 % des stylos et cartouches d'insuline glargine) qu'en pharmacie communautaire. C'est pourquoi l'analyse se concentre surtout sur la perspective de la RAMQ.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Semglee^{MC} et Lantus^{MC} sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- Le prix de 1 unité d'insuline glargine de Semglee^{MC} est inférieur à celui de 1 unité d'insuline glargine de Basaglar^{MC}. Semglee^{MC} est donc considéré comme une option efficiente.
- Des économies de 426 371 \$ sont attendues sur le budget de la RAMQ dans les 3 années suivant son inscription.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **BGP Pharma ULC**. Monographie du produit Semglee^{MC}. Etobioke; 08 avril 2022.
- **Régie de l'assurance maladie du Québec**. Transition vers les médicaments biosimilaires [En ligne. Page consultée le 21 octobre 2022]. Disponible à : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/pharmaciens/medicaments/Pages/biosimilaire.aspx#insuline>

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

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

ANNEXE

**Tableau récapitulatif des médicaments biosimilaires de l'insuline glargine évalués par l'INESSS
(novembre 2022)**

	Produit de référence	Médicaments biosimilaires				
Marque de commerce	Lantus ^{MC} (cartouche), Lantus ^{MC} SoloStar ^{MC}	Basaglar ^{MC} , Basaglar ^{MC} KwikPen ^{MC}		Semglee ^{MC}		
Fabricant	SanofiAven	Lilly		BGP Pharma		
Statut d'inscription sur les listes des médicaments	Désinscrit ^a	Inscrit		En évaluation		
Forme	Sol. Inj. S.C.	Sol. Inj. S.C.		Sol. Inj. S.C.		
Teneur	100 U/ml	100 U/ml		100 U/ml		
Formats existants						
Présentation	Cartouche	Stylo	Cartouche	Stylo	Stylo	Cartouche
100 U/ml (3ml)	✓	✓	✓	✓	✓	
Stabilité ^b						
Cartouche ou stylo	Avant utilisation 2 °C et 8 °C. Après utilisation : 28 jours à T° pièce (15 à 30 °C)					
Indications de paiement évaluées						
	Diabète de type 1 et de type 2					
Coût du Format ^c						
100 U/ml (3ml)	s. o.	69,64 \$		■ \$		

°C : Degrés Celsius; U : Unité; s. o. : Sans objet; Sol. Inj. S.C. : Solution injectable sous-cutanée; T° pièce : Température de la pièce.

a Contrairement à la fiole de Lantus^{MC} qui est toujours inscrite sur les listes, les cartouches et stylos préremplis sont désinscrits depuis le 13 avril 2022, mais demeurent remboursés dans certaines situations ([RAMQ 2022](#)).

b Données de stabilité selon les monographies de produit.

c Le coût du format provient du prix soumis par le fabricant et de la *Liste des médicaments*.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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
BGP Pharma	Semglee	insuline glargine	Sol. Inj. S.C. (stylo)	100 U/ml (3 ml)	Inscription	Listes des médicaments
Biogen	Byooviz	ranibizumab	Sol. Inj.	10 mg/ml (0,23 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
Fresenius	Elonox	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	100 mg/ml (0,3 ml)	Inscription	Listes des médicaments
Fresenius	Elonox	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	100 mg/ml (0,4 ml)	Inscription	Listes des médicaments
Fresenius	Elonox	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	100 mg/ml (0,6 ml)	Inscription	Listes des médicaments
Fresenius	Elonox	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	100 mg/ml (0,8 ml)	Inscription	Listes des médicaments
Fresenius	Elonox	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	100 mg/ml (1 ml)	Inscription	Listes des médicaments
Fresenius	Elonox HP	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	150 mg/ml (0,8 ml)	Inscription	Listes des médicaments
Fresenius	Elonox HP	énoxaparine	Sol. Inj. S.C. (ser)	150 mg/ml (1 ml)	Inscription	Listes des médicaments
Mitsubishi	Radicava	édaravone	Susp. Orale	105 mg/5 ml	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique

