

AVIS À LA MINISTRE

DE

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

AVIS TRANSMIS À LA MINISTRE EN FÉVRIER 2020

**Date de transmission à la ministre de la Santé et des Services sociaux :
10 février 2020**

TABLE DES MATIÈRES

AGENTS BIOLOGIQUES – Psoriasis en plaques.....	4
CRYSVITA ^{MC} – Hypophosphatémie liée au chromosome X	13
DARZALEX ^{MC} – Myélome multiple	30
EVENITY ^{MC} – Ostéoporose.....	47
FORTEO ^{MC} – Ostéoporose	64
KEYTRUDA ^{MC} – Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique.....	68
Inlyta ^{MC}	84
Opdivo ^{MC}	85
LIBTAYO ^{MC} – Carcinome épidermoïde cutané	88
OTEZLA ^{MC} – Psoriasis en plaques.....	103
RINVOQ ^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde (PAR)	108
Recommandation concernant des produits pour médicament magistral.....	127
Interféron alfa-2b	127
Nifédipine	127

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 à la ministre le 10 février 2020

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

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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, CHU de Québec – Université Laval

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Membres citoyens

M^{me} Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : chirurgie, endocrinologie, hématologie oncologique, oncologie, pharmacie, radio-oncologie, pédiatrie et rhumatologie.

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.

AGENTS BIOLOGIQUES – Psoriasis en plaques

Avis transmis à la ministre en février 2020

Marque de commerce : Cosentyx

Dénomination commune : Sécukinumab

Fabricant : Novartis

Marques de commerce : Enbrel et Enbrel SureClick

Dénomination commune : Étanercept

Fabricant : Amgen

Marque de commerce : Humira

Dénomination commune : Adalimumab

Fabricant : AbbVie

Marques de commerce : Inflectra, Remicade et Renflexis

Dénomination commune : Infliximab

Fabricants : Hospira, Janss. Inc et Merck

Marque de commerce : Siliq

Dénomination commune : Brodalumab

Fabricant : Valeant

Marque de commerce : Skyrizi

Dénomination commune : Risankizumab

Fabricant : AbbVie

Marque de commerce : Stelara

Dénomination commune : Ustekinumab

Fabricant : Janss. Inc

Marque de commerce : Taltz

Dénomination commune : Ixékizumab

Fabricant : Lilly

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

Marque de commerce : Tremfya
Dénomination commune : Guselkumab
Fabricant : Janss. Inc

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Avec conditions

RECOMMANDATION – COSENTYX^{MC}, ENBREL^{MC}, ENBREL^{MC} SURECLICK^{MC}, HUMIRA^{MC}, INFLECTRA^{MC}, REMICADE^{MC}, RENFLEXIS^{MC}, SILIQ^{MC}, STELARA^{MC} ET TALTZ^{MC}

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de modifier les indications reconnues sur les listes des médicaments de Cosentyx^{MC}, Enbrel^{MC}, Enbrel^{MC} SureClick^{MC}, Humira^{MC}, Inflectra^{MC}, Remicade^{MC}, Renflexis^{MC}, Siliq^{MC}, Stelara^{MC} et Taltz^{MC} pour le traitement du psoriasis en plaques, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'une forme **modérée à grave** de psoriasis en plaques chronique :
 - en présence d'un score égal ou supérieur à ~~15~~ **12** sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) **et d'une atteinte corporelle d'au moins 10 %**, ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
et
 - ~~en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);~~
et
 - lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
et
 - lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
 - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
ou
 - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
ou
 - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport à la valeur de base;
ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et ~~une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI~~ **d'au moins 50 % de l'atteinte corporelle** par rapport aux valeurs de base;
ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale par rapport à l'évaluation prétraitement ~~et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base.~~

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

RECOMMANDATION – SKYRIZI^{MC} ET TREMFYA^{MC}

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'INESSS recommande à la ministre de modifier les indications reconnues de Skyrizi et de Tremfya^{MC}, proposées antérieurement, pour le traitement du psoriasis en plaques, si les conditions suivantes sont respectées.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.
- Si la décision de la ministre est d'inscrire Skyrizi^{MC} ou Tremfya^{MC}, à la suite du processus de négociation d'une entente d'inscription.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'une forme **modérée à grave** de psoriasis en plaques chronique :
 - en présence d'un score égal ou supérieur à ~~15~~ **12** sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) **et d'une atteinte corporelle d'au moins 10 %**, ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
et
 - ~~en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);~~
 - lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
et
 - lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
 - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;

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

- ou
- la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
- ou
- l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI par rapport à la valeur de base;
- ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et ~~une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI~~ **d'au moins 50 % de l'atteinte corporelle** par rapport aux valeurs de base;
- ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale par rapport à l'évaluation prétraitement ~~et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base.~~

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'adalimumab, le brodalumab, l'étanercept, le guselkumab, l'infliximab, l'ixékizumab, le risankizumab, le sécukinumab et l'ustekinumab sont des anticorps monoclonaux qui neutralisent différentes cytokines pro-inflammatoires exprimées par les kératinocytes. Ces immunomodulateurs sont notamment indiqués pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez les adultes candidats à un traitement systémique ou à une photothérapie. À l'exception du guselkumab et du risankizumab, qui ont fait l'objet de recommandations par l'INESSS, mais pour lesquels la décision de la ministre a été reportée, ces agents sont actuellement inscrits sous certaines conditions sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave. Il s'agit d'une réévaluation des critères d'accès aux agents biologiques liés à la sévérité de la maladie, réalisée à l'initiative de l'INESSS. Plus spécifiquement, les présents travaux visent à évaluer les conséquences de l'utilisation des agents biologiques pour le traitement des personnes atteintes d'une forme modérée à grave de la maladie.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de tous les agents biologiques actuellement disponibles a déjà été reconnue chez les patients présentant une forme modérée à grave de la maladie. Pour la plupart de ceux-ci, les critères d'inclusion des essais cliniques pivots font référence à un score d'au moins 12 sur l'échelle de sévérité du psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*; PASI) et à une atteinte corporelle d'au moins 10 %, ce qui correspond à une atteinte définie comme modérée à grave.

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

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu des lettres de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de ces lettres de même que de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

L'indication de paiement actuellement en vigueur des agents biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave fait notamment référence à un score d'au moins 15 sur l'échelle PASI et d'un score d'au moins 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (*Dermatology Life Quality Index*; DLQI). L'accès aux agents biologiques, sans égard au score PASI, est cependant permis pour les patients présentant des plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale. De l'avis des cliniciens, ces critères sont trop stricts et pourraient léser certains patients atteints d'une forme modérée à grave de la maladie. En effet, ils soulignent que les traitements topiques ne sont efficaces que pour les personnes avec une atteinte corporelle inférieure à 10 % (psoriasis léger à modéré), que la photothérapie n'est pas largement disponible et que les agents de rémission systémiques comportent certaines limites, dont le risque d'effets indésirables.

Les cliniciens estiment que le niveau d'atteinte corporelle et le score PASI représentent les mesures les plus pertinentes pour déterminer la sévérité du psoriasis en plaques. Par sa nature subjective, le score au DLQI est souvent considéré comme peu utile.

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

Le coût de traitement annuel des agents biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques varie de 15 776 à 37 365 \$ dans la première année et de 12 818 à 37 365 \$ les années subséquentes. Ces coûts sont calculés pour une personne dont le poids est de 80 kg.

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

Coûts de traitement des agents biologiques utilisés pour le traitement du psoriasis en plaques

Dénomination commune	Posologie	Coût annuel ^a		Parts de marché ^c
		Première année	Années suivantes ^b	
ANTI-TNFα				
Adalimumab	80 mg à la semaine 0, puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1	19 999 \$	18 570 \$	28 %
Étanercept	50 mg 2 fois par semaine pendant 12 semaines, puis 50 mg 1 ou 2 fois par semaine	22 994 à 37 365 \$	18 683 à 37 365 \$	11 %
Infliximab ^d	5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines ^e	15 776 \$	12 818 \$	1 %
ANTI IL-12/23				
Ustekinumab	45 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines ^f	21 559 \$	Année 2 : 21 559 \$ Année ≥ 3 : 17 247 \$	32 %
ANTI IL-23				
Risankizumab	150 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines	24 675 \$	22 208 \$	s. o. ^g
Guselkumab	100 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 8 semaines	21 418 \$	19 888 \$	s. o. ^g
ANTI IL-17A				
Brodalumab	210 mg aux semaines 0, 1 et 2, puis toutes les 2 semaines	17 415 \$	16 770 \$	1 %
Ixélikizumab	160 mg à la semaine 0, 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis 80 mg toutes les 4 semaines	25 823 \$	19 747 \$	7 %
Sécukinumab	300 mg aux semaines 0, 1, 2 et 3, puis tous les mois à partir de la semaine 4	23 175 \$	18 540 \$	20 %

a Coût établi selon le prix de la *Liste de médicaments* de décembre 2019 ou selon le prix soumis par le fabricant; il n'inclut pas le coût des services professionnels du pharmacien ni la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le coût des années suivantes correspond à la moyenne du coût annuel aux années 2 et 3.

c Les parts de marché sont calculées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} novembre 2018 au 31 octobre 2019.

d La méthode du prix le plus bas (PPB) s'applique à la dénomination commune.

e La dose est calculée pour une personne dont le poids est de 80 kg.

f Pour une personne de plus de 100 kg, la dose recommandée est de 90 mg. Le coût de traitement ne varie pas, car le prix de la seringue contenant 90 mg d'ustekinumab est le même que celui de la seringue de 45 mg.

g L'information est présentée à titre informatif puisque cet agent n'est pas inscrit sur les listes, la ministre ayant sursis à sa décision.

Historiquement, l'accès aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNFα; adalimumab, étanercept, infliximab) et à l'ustekinumab a été restreint à la sous-population présentant une forme grave du psoriasis en plaques, principalement pour des motifs économiques. De fait, bien que les études cliniques aient été réalisées sur une population ayant une atteinte modérée à grave, ce n'est que sur la base de données de sous-groupe chez les patients présentant une forme grave qu'ils ont été jugés efficaces par rapport aux agents systémiques. Ainsi, les modifications proposées des indications reconnues pour le paiement se traduiraient de nouveau par la reconnaissance de la non-efficacité 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).

ces quatre médicaments lorsque comparés aux agents systémiques. Toutefois, l'arrivée récente de biosimilaires à l'infliximab pourrait moduler le constat concernant ce dernier.

Pour les agents biologiques qui maximisent les bénéfices, à savoir les anticorps monoclonaux qui neutralisent les interleukines 17A ou 23, l'évaluation de l'efficacité pour la forme grave a été réalisée par l'utilisation directe des conclusions obtenues chez la population ayant une atteinte modérée à grave. Ainsi, pour le brodalumab, l'ixékizumab, le guselkumab, le risankizumab et le sécukinumab, il est attendu que les changements proposés aux indications reconnues pour le paiement n'entraîneraient pas de modification des constats formulés antérieurement. Toutefois, il convient de noter que la majorité de ces conclusions portent sur la comparaison inter agents qui maximisent les bénéfices. De fait, l'évaluation de l'efficacité par rapport aux agents systémiques, soit les produits actuellement utilisés pour la forme modérée, n'a été réalisée que dans le cas du sécukinumab, pour lequel il a été statué qu'il représentait une option plus efficace que les anti-TNF α et l'ustékinumab.

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

La modification de l'indication de paiement permettrait à davantage de patients de bénéficier des nouveaux agents biologiques efficaces pour le traitement du psoriasis en plaques de forme modérée à grave.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est réalisée par l'INESSS; elle vise à évaluer les conséquences de l'élargissement de l'indication reconnue pour le paiement des agents biologiques pour une population atteinte d'une forme modérée à grave de psoriasis en plaques. Elle repose notamment sur des données de facturation de la RAMQ portant sur l'adalimumab, le brodalumab, l'étanercept, l'infliximab, l'ixékizumab, le sécukinumab et l'ustékinumab ainsi que sur des postulats découlant de l'avis des experts consultés. Sur la base de ce qui est observé dans la pratique clinique de ces experts, la modification de l'indication reconnue entraînerait une croissance de 10 % du nombre de patients traités. La répartition de ces patients se ferait d'une manière proportionnelle au marché détenu par chacun des agents.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'élargissement de l'indication reconnue pour le paiement des agents biologiques aux patients atteints d'un psoriasis en plaques de forme modérée à grave (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	3 007 779 \$	3 447 293 \$	3 886 807 \$	10 341 879 \$
Nombre de personnes	184	211	238	238 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	3 873 030 \$	4 438 980 \$	5 004 930 \$	13 316 940 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			10 653 552 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			15 980 328 \$

- a Les estimations incluent la marge bénéficiaire du grossiste et excluent le coût des services professionnels du pharmacien.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations tiennent compte d'une proportion plus faible (8 % au lieu de 10 %) de patients supplémentaires admissibles à recevoir un agent biologique à la suite de la modification de l'indication reconnue.
- e Les estimations tiennent compte d'une proportion plus élevée (12 % au lieu de 10 %) de patients supplémentaires admissibles à recevoir un agent biologique à la suite de la modification de l'indication reconnue.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 13,3 M\$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant la modification de l'indication reconnue pour le paiement des agents biologiques pour le traitement des patients atteints de psoriasis en plaques de forme modérée à grave. Il convient de noter que le guselkumab et le risankizumab n'ont pas été considérés dans la présente analyse puisqu'ils ne sont pas inscrits sur les listes, la ministre ayant sursis à sa décision.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis de modifier sur les listes des médicaments les indications reconnues de Cosentyx^{MC}, Enbrel^{MC}, Enbrel^{MC} SureClick^{MC}, Humira^{MC}, Inflectra^{MC}, Remicade^{MC}, Renflexis^{MC}, Siliq^{MC}, Stelara^{MC} et Taltz^{MC} pour le traitement du psoriasis en plaques. De plus, les membres du CSEMI sont unanimement d'avis de modifier les indications de Skyrizi^{MC} et de Tremfya^{MC} reconnues antérieurement et proposées à la ministre.

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

Motifs de la position unanime

- Les critères d'accès des agents biologiques liés à la sévérité de la maladie sont stricts et pourraient léser certains patients.
- La valeur thérapeutique de tous les agents biologiques actuellement disponibles a déjà été reconnue chez les patients présentant une forme modérée à grave de la maladie, et appuyée par les études cliniques pivots.
- Il est attendu que les changements proposés des critères d'accès n'entraîneraient pas de modification des constats formulés antérieurement. Toutefois, il convient de rappeler que l'évaluation de l'efficacité des agents qui maximisent les bénéfices n'a, pour la plupart,

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

jamais été réalisée sur les agents systémiques.

- La modification de l'indication reconnue pour le paiement permettrait à davantage de patients de bénéficier des agents biologiques, ce qui engendrerait des coûts additionnels d'environ 13,3 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, la modification des indications reconnues sur les listes des médicaments de Cosentyx^{MC}, Enbrel^{MC}, Enbrel^{MC} SureClick^{MC}, Humira^{MC}, Inflectra^{MC}, Remicade^{MC}, Renflexis^{MC}, Siliq^{MC}, Stelara^{MC} et Taltz^{MC} pour le traitement du psoriasis en plaques constituerait une décision responsable, juste et équitable, si les fabricants participaient à l'atténuation du fardeau économique. De la même façon, sous réserve de leur inscription pour le traitement du psoriasis en plaques, la modification des indications reconnues de Skyrizi^{MC} et de Tremfya^{MC}, par rapport à celles proposées par l'INESSS antérieurement, constituerait une décision responsable, juste et équitable, si les fabricants participaient à l'atténuation du fardeau économique.

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

CRYSVITA^{MC} – Hypophosphatémie liée au chromosome X

Avis transmis à la ministre en février 2020

Marque de commerce : Crysvida

Dénomination commune : Burosumab

Fabricant : Kyowa

Forme : Solution pour injection sous-cutanée

Teneurs : 10 mg/ml (1 ml), 20 mg/ml (1ml) et 30 mg/ml (1 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION – HYPOPHOSPHATÉMIE LIÉE AU CHROMOSOME X CHEZ LES ENFANTS

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire Crysvida^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des enfants atteints d'hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH).

RECOMMANDATION – HYPOPHOSPHATÉMIE LIÉE AU CHROMOSOME X CHEZ LES ADULTES

L'INESSS recommande à la ministre de ne pas inscrire Crysvida^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints d'XLH, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le burosumab est un anticorps monoclonal qui se lie au facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) et en inhibe l'activité biologique. Cela augmente la réabsorption rénale de phosphate et la concentration sérique de 1,25(OH)₂D, la forme active de la vitamine D. Il est indiqué par Santé Canada « pour le traitement de l'hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH) chez les patients adultes et pédiatriques âgés d'un an et plus ». Il s'agit de la première évaluation de Crysvida^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

L'XLH est causée par la mutation du gène PHEX (*phosphate-regulating neutral endopeptidase X-linked*) qui code pour une enzyme de surface exprimée principalement par les ostéoblastes, les ostéocytes et les odontoblastes. Cette enzyme clive le facteur de croissance des fibroblastes 23 intact (iFGF23) en fragments inactifs. Le mécanisme par lequel une mutation du gène PHEX entraîne une production excessive du FGF23 n'est pas complètement élucidé. Un excès de FGF23 mène à une diminution de la réabsorption tubulaire de phosphate au niveau rénal et à une diminution de l'absorption de phosphate au niveau intestinal, secondaire à une diminution de la concentration sanguine de 1,25(OH)₂D.

L'incidence de l'XLH varie selon les sources consultées; la majorité rapporte 1 cas sur 20 000 naissances vivantes. Afin de poser le diagnostic, un test génétique recherchant une mutation de gène PHEX est effectué et la concentration plasmatique de FGF23 est dosée. Plus de 300 mutations du gène PHEX ont été répertoriées chez les patients atteints d'XLH. À ce jour, il ne semble pas y avoir de corrélation entre

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

le type de mutation PHEX ou le niveau de FGF23 et la sévérité de la maladie (Scheinmab 2019, Haffner 2019).

Les principaux symptômes de la maladie chez les enfants sont une démarche anormale, une déformation des membres inférieurs, un retard de croissance, des myopathies et des abcès dentaires. Les symptômes cliniques se développent dans la première ou deuxième année de vie. L'hypophosphatémie et un déficit de minéralisation osseuse causent du rachitisme, de l'ostéomalacie et des déformations squelettiques qui perdurent à l'âge adulte. Lorsque la maladie est diagnostiquée à l'âge adulte, les principaux symptômes sont une petite taille, de l'ostéomalacie, des douleurs osseuses, de l'ostéoarthrite, des enthésopathies, des fractures et des troubles dentaires. Une surdité, par calcification et sclérose des osselets, est souvent présente ainsi que des faiblesses et des myopathies associées à une déficience en ATP (adénosine triphosphate). La qualité de vie des patients adultes est surtout affectée par des douleurs et un fonctionnement physique altéré.

La thérapie conventionnelle consiste en l'administration par voie orale de phosphate et de la forme active de vitamine D, l'alfacalcidol ou le calcitriol. Tous les enfants la reçoivent puisqu'elle permet de réduire le rachitisme, d'améliorer la croissance et de limiter la formation d'abcès dentaire. La dose de départ de phosphate recommandée pour les enfants est de 20 à 60 mg/kg de phosphate élémentaire par jour, jusqu'à un maximum de 2 000 mg/jour. La dose journalière est répartie en trois à six prises pour améliorer l'absorption et réduire les effets indésirables gastro-intestinaux. Le calcitriol est la forme active de vitamine D la plus couramment prescrite au Québec. Sa dose de calcitriol recommandée varie de 10 à 40 ng/kg/jour (Haffner, Scheinmab). Pendant l'enfance, une proportion importante des patients aura des chirurgies orthopédiques correctives permettant de réduire l'ampleur des malformations et la douleur associée. Chez les adultes, la thérapie conventionnelle aide à réduire les douleurs et améliore l'ostéomalacie, mais ne prévient pas la perte auditive ni l'enthésopathie. Seuls les adultes symptomatiques la reçoivent, soit ceux ayant des douleurs musculo-squelettiques, des fractures, des problèmes dentaires, une chirurgie orthopédique ou dentaire planifiée ou de l'ostéomalacie avec une phosphatase alcaline osseuse élevée. La dose journalière de phosphate élémentaire, qui varie de 1 à 2 g, est répartie en deux à quatre prises. La dose de calcitriol recommandée est de 0,5 à 1 mcg/jour (Haffner, Scheinmab). Les doses sont ajustées en fonction des tests biochimiques réalisés tous les 3 à 4 mois.

Une inobservance importante est associée aux nombreuses prises journalières ainsi qu'aux effets indésirables gastro-intestinaux du phosphate, principalement la diarrhée. Plusieurs patients cesseront leur traitement à la fin de la croissance en raison des contraintes qu'il impose. Toutefois, la majorité le reprendra à l'âge adulte, pendant une période plus au moins longue, en raison des douleurs ou faiblesses ressenties. En ce qui concerne les effets indésirables, la néphrocalcinose, l'hyperparathyroïdie et les maladies rénales tendent à augmenter avec la durée du traitement et les doses reçues.

Besoin de santé

L'XLH a un impact significatif sur la qualité de vie des patients, tant par les limites physiques associées à la maladie que par les contraintes liées aux traitements disponibles. La thérapie conventionnelle permet de réduire les symptômes de l'XLH, mais ne traite pas la cause sous-jacente. De plus, elle doit être administrée en 2 à 6 prises par jour, dont une en milieu de nuit, ce qui a un impact significatif sur l'observance et la qualité de vie du patient et des proches aidants. Le suivi nécessite des prises de sang tous les 3 à 4 mois pendant toute la durée du traitement, ce qui ajoute une contrainte supplémentaire.

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

Chez les enfants, un besoin de santé est présent pour un traitement permettant de normaliser la croissance, de prévenir les malformations osseuses, d'améliorer la minéralisation osseuse, de réduire le rachitisme et de limiter les abcès dentaires. Chez les adultes, un besoin de santé est présent pour un traitement qui améliore la qualité de vie, contribue au maintien des activités quotidiennes, diminue la douleur et réduit les fractures. Tant chez les adultes que chez les enfants, il y a un besoin de simplification du traitement vu le nombre élevé de prises journalières, de même que des suivis nécessaires.

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études d'Imel (2019) et d'Insogna (2018, 2019) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude chez les enfants

L'étude d'Imel est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du burosumab à celles de la thérapie conventionnelle chez les enfants de 1 à 12 ans atteints d'XLH. Les 61 patients inclus devaient notamment avoir une concentration plasmatique de phosphate inférieure à 0,97 mmol/l, avoir un *Thacher Rickets Severity Score* (RSS) supérieur ou égal à 2 et recevoir la thérapie conventionnelle depuis 6 mois ou plus en ce qui concerne les enfants de moins de 3 ans, ou depuis 12 mois ou plus pour ce qui est des enfants de 3 ans ou plus. Les patients ayant un score Tanner de 4 ou plus, une taille au-delà du 50^e percentile pour l'âge et le sexe, une néphrocalcinose de grade 4 ou plus ou une hyperparathyroïdie, étaient exclus.

Pendant 64 semaines, les patients recevaient le burosumab à 0,8 mg/kg sous-cutané toutes les 2 semaines (maximum 90 mg/dose), avec la possibilité d'augmenter la dose à 1,2 mg/kg si la concentration plasmatique de phosphate était sous les normes établies, ou la thérapie conventionnelle. Celle-ci comprenait une dose journalière de phosphate de 20 à 60 mg, répartie en trois à cinq prises, et une dose journalière de 1,25(OH)₂D, soit 20 à 30 ng/kg de calcitriol ou 40 à 60 ng/kg d'alfacalcidol, répartie en une à trois prises par jour.

Le paramètre d'évaluation principal est le changement du *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C) après 40 semaines. Le RGI-C est une échelle validée comprenant 7 états et permettant d'évaluer l'amélioration ou la dégradation des signes radiographiques du rachitisme par rapport à une valeur initiale. Une augmentation du score correspond à une amélioration de l'état. Les paramètres secondaires n'ont pas été ajustés pour tenir compte de la multiplicité des analyses. Les principaux résultats de l'analyse en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant :

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

Principaux résultats d'efficacité (Imel 2019)

Paramètre d'efficacité	Burosumab (n = 29)	Thérapie conventionnelle (n = 32)	Différence (IC95 %) valeur p
Semaine 40			
RGI-C ^a	1,9 point	0,8 point	1,1 (0,8 à 1,5) p < 0,0001
RSS ^{b,c}	-2,0 points	-0,7 point	-1,3 (-1,7 à -0,9)
Semaine 64			
RGI-C ^a	2,1 points	1,0 point	1,0 (0,7 à 1,3) p < 0,0001
RSS ^{b,c}	-2,2 points	-1,0 point	-1,2 (-1,6 à -0,8)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C), soit une échelle comprenant 7 états (dont le score varie de -3 à 3) et permettant d'évaluer l'amélioration ou la dégradation des signes radiographiques du rachitisme; le score diminue avec la détérioration de l'ostéomalacie.

b *Thacher Rickets Severity Score* (RSS), soit une échelle de 0 à 10 où le score total est la somme des scores pour le poignet et le genou; le score augmente avec la gravité du rachitisme.

c Résultat exploratoire

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

- Cette étude est jugée d'un bon niveau de preuve et est de bonne qualité méthodologique dans le contexte d'une maladie rare, et ce, malgré plusieurs déviations au protocole. L'impact de ces dernières sur les résultats est difficile à apprécier compte tenu de l'absence d'une description détaillée.
- Le devis ouvert constitue une faiblesse puisqu'en l'absence d'une évaluation à l'aveugle, un risque de biais de détection ne peut être exclu pour les paramètres subjectifs, soit la réponse et l'innocuité. Toutefois, des radiologistes indépendants ont évalué le RGI-C à l'insu, ce qui permet d'uniformiser l'évaluation.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments jugés pertinents, soit la sévérité de l'ostéomalacie (RSS ≤ 2,5 contre > 2,5), l'âge (< 5 ans contre ≥ 5 ans) et la région.
- Les caractéristiques de base sont bien réparties dans les groupes, à l'exception de la durée de la thérapie conventionnelle précédant l'inclusion dans l'étude, qui est plus courte dans le groupe burosumab. Toutefois, cela ne devrait pas favoriser un groupe au détriment de l'autre.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont jugés adéquats. Cependant, en incluant seulement les patients les plus malades (RSS ≥ 2), il n'est pas possible d'apprécier l'effet du burosumab chez des patients dont la maladie est moins sévère.
- Les caractéristiques des patients sont bien détaillées. Dans le groupe burosumab, ceux-ci ont un âge moyen de 5,8 ans, 55 % sont des filles et ont reçu une thérapie conventionnelle pendant 2,2 ans (médiane). Dans le groupe thérapie conventionnelle, ils ont un âge moyen de 6,3 ans, 56 % sont des filles et ont reçu cette thérapie pendant 3,5 ans (médiane). La population à l'étude est somme toute similaire à celle traitée au Québec.
- La thérapie conventionnelle, soit le phosphate et la vitamine D, représente le standard de traitement au Québec. Mentionnons que la validité externe de l'étude est affectée par un taux d'observance de 95 % en ce qui concerne la thérapie conventionnelle, ce qui est largement supérieur à ce qui est constaté en pratique clinique.

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

- Le paramètre d'évaluation principal est adéquat et porte sur une issue clinique, ce qui constitue une force de l'étude. Toutefois, le RGI-C et le RSS ne sont pas des scores radiologiques actuellement utilisés en pratique clinique pour le suivi de l'XLH, ce qui affecte la validité externe de l'étude.
- Aucune donnée de qualité de vie n'est actuellement rapportée dans la publication.

Pour ce qui est de l'évaluation du RGI-C à la semaine 40, une différence entre les groupes de 1,1 point en faveur du burosumab est observée. Cette amélioration est statistiquement significative. De plus, elle se maintient à la semaine 64, ce qui est rassurant. Il est difficile de se prononcer sur un seuil cliniquement significatif du RGI-C, ce seuil n'étant pas bien défini dans la littérature. Le fabricant propose une amélioration d'au moins 2,0 points afin de définir la récupération substantielle. À la semaine 40, une récupération substantielle est présente chez 72 % (n = 21/29) des patients dans le groupe burosumab et 6 % (n = 2/32) dans le groupe thérapie conventionnelle. À la semaine 64, elle est présente chez 87 % (n = 25/29) et 19 % (n = 6/32) des patients, respectivement. Les intervalles de confiance sont très larges, ce qui traduit une grande variabilité des résultats pour ce paramètre. Pour le RSS, un résultat négatif correspond à une diminution de la gravité du rachitisme. La différence entre les groupes est de -1,3 point, en faveur du groupe burosumab. Cette amélioration se maintient jusqu'à la semaine 64, ce qui est rassurant. Aux semaines 40 et 64, les concentrations plasmatiques de phosphate et de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sont plus hautes dans le groupe burosumab que dans le groupe thérapie conventionnelle. Selon les experts, le burosumab améliore de façon marquée le RGI-C et le RSS par rapport à la thérapie conventionnelle chez les enfants de 1 à 12 ans.

En ce qui a trait à l'innocuité, tous les patients du groupe burosumab et 84 % des patients recevant la thérapie conventionnelle ont rapporté des effets indésirables, dont respectivement 10 % et 9 % étaient sérieux. Les principaux effets indésirables dans le groupe burosumab comparativement à la thérapie conventionnelle sont la pyrexie (55 % contre 19 %), la toux (52 % contre 19 %), l'arthralgie (45 % contre 31 %), les vomissements (41 % contre 25 %), les nasopharyngites (38 % contre 44 %), la douleur aux extrémités (38 % contre 31 %), les céphalées (34 % contre 19 %), la douleur au site d'injection (31 % contre 0 %) et les abcès dentaires (28 % contre 9 %). Notons la fréquence élevée d'abcès dentaires comparativement à la thérapie conventionnelle. Les effets indésirables liés au traitement sont présents chez 59 % des patients dans le groupe burosumab et 22 % dans le groupe thérapie conventionnelle. Aucun effet indésirable sérieux lié au traitement n'a été rapporté. En ce qui concerne la néphrocalcinose, aucun nouveau patient n'est atteint, aucun patient atteint initialement ne s'est détérioré et 10 patients se sont améliorés, soit 3 patients du groupe burosumab et 7 du groupe thérapie conventionnelle. Trois patients ont présenté des anticorps antiburosumab. L'impact à long terme de ces anticorps circulant n'est toutefois pas connu. Globalement, les effets indésirables du burosumab sont considérés comme tolérables.

Étude chez les adultes

L'étude d'Insogna (2018) est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, réalisé en double insu et ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du burosumab à celles du placebo chez les adultes de 18 à 65 ans atteints d'XLH. Pour être inclus, les patients devaient avoir une concentration plasmatique de phosphate inférieure à 0,81 mmol/l, leur pire douleur devait être de 4 ou plus selon le *Brief Pain Inventory* (BPI) et la médication contre la douleur devait être stable depuis 21 jours ou plus. Pendant 24 semaines, les patients recevaient du burosumab 1,0 mg/kg par voie sous-

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

cutanée toutes les 4 semaines (maximum 90 mg/dose) ou un placebo. Par la suite, tous les patients recevaient le burosumab, en devis ouvert, durant 24 semaines de traitement supplémentaire, puis ils pouvaient prendre part à une phase de prolongation de la semaine 48 à 149. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant une concentration plasmatique moyenne de phosphate supérieure à 0,81 mmol/l, lorsque mesurée au milieu de l'intervalle thérapeutique. Les principaux résultats sont les suivants :

- La concentration plasmatique de phosphate mesurée au milieu de l'intervalle thérapeutique est supérieure à la limite inférieure de la normale chez 94,1 % des patients du groupe burosumab et 7,6 % des patients du groupe thérapie conventionnelle ($p < 0,001$) alors qu'elle l'est chez 67,6 et 6,1 % des patients, respectivement, lorsque mesurée à la fin de l'intervalle thérapeutique.

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

- Cette étude est de faible qualité méthodologique considérant les nombreux amendements au protocole et les changements du plan statistique en cours d'étude.
- La répartition aléatoire a été stratifiée pour la douleur moyenne selon le BPI plutôt que la pire douleur, comme prévu au protocole.
- La comparaison avec le placebo constitue une limite importante puisqu'une étude comparative aurait pu être réalisée avec la thérapie conventionnelle.
- Le paramètre d'évaluation principal est une mesure biochimique, ce qui est déplorable. Les fractures auraient été un paramètre à résonance clinique significative. De plus, l'évaluation du paramètre d'évaluation principal a lieu à 24 semaines, ce qui est court pour une maladie chronique.
- Les paramètres d'évaluation secondaires clés ont été amendés après que les investigateurs ont eu accès aux données. En outre, le *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) n'est pas un questionnaire validé pour l'XLH et n'est pas utilisé en clinique.
- Malgré son intérêt clinique, on ne peut se prononcer sur les fractures considérant la nature exploratoire de ce paramètre ainsi que la faible qualité méthodologique de l'étude.

En ce qui concerne l'innocuité, les principales observations sont les suivantes :

- Des effets indésirables ont été rapportés par 94,1 % des patients du groupe burosumab comparativement à 92,4 % du groupe placebo.
- Les principaux effets indésirables dans le groupe burosumab comparativement au groupe placebo sont les douleurs dorsales (14,7 % contre 9,1 %), les nasopharyngites (13,2 % contre 9,1 %), les abcès dentaires (13,2 % contre 7,6 %), les réactions au site d'injection (11,8 % contre 12,1 %), les céphalées (11,8 % contre 7,6 %), les nausées (10,3 % contre 7,6 %), les étourdissements (10,3 % contre 6,1 %), l'arthralgie (8,8 % contre 24,2 %), la douleur aux extrémités (7,4 % contre 15,2 %) et la douleur oropharyngée (1,5 % contre 10,6 %).
- Quatre patients, deux dans chaque groupe, ont eu des effets indésirables sérieux qui n'étaient pas liés au traitement.
- La néphrocalcinose a augmenté ou diminué chez une proportion similaire de patients dans les deux groupes.
- Aucun anticorps antiburosumab n'a été détecté.

Les résultats à la semaine 96 sont issus de données présentées dans un congrès (Insogna 2019). À partir de la semaine 24, les 2 groupes reçoivent du burosumab en devis ouvert. Ainsi, 89 % des patients ont

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

suivi les 96 semaines de traitement. Les concentrations plasmatiques de phosphate sont dans les valeurs de la normale de la semaine 48 à 96. Il n'y a pas de nouveaux signaux d'innocuité.

Perspective du clinicien

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

Chez les enfants

L'XLH est une maladie ayant des impacts significatifs sur la qualité de vie des patients ainsi que sur celle de leur famille. Chez les enfants ayant une maladie sévère, soit un RSS supérieur ou égal 2, le burosumab est plus efficace que la thérapie conventionnelle pour améliorer les scores radiologiques. Une incertitude demeure toutefois à savoir si tous les enfants doivent être traités au burosumab ou seulement ceux ayant une maladie sévère. Cependant, il est probable qu'en raison du lourd schéma thérapeutique et de l'inobservance qui lui est associée, la grande majorité se retrouverait sous burosumab à la suite de l'aggravation de leur état. En outre, l'absence de donnée chez les 13 à 17 ans est préoccupante puisqu'à cet âge, le renouvellement osseux et la vitesse de croissance sont plus rapides et les besoins en phosphate augmentent.

Les données cliniques actuellement disponibles sont peu informatives quant à la durée optimale de traitement et aux critères d'arrêt. Les cliniciens croient qu'il est acceptable de poursuivre le traitement puisque la cause, soit la mutation du gène PHEX, est toujours présente. Il serait plausible qu'à l'arrêt du traitement, les niveaux de phosphate diminuent et que l'ostéomalacie revienne.

Pour ce qui est de l'innocuité, l'augmentation de la proportion d'abcès dentaires pendant le traitement au burosumab est préoccupante. Les données appuyant l'efficacité à long terme se font attendre. De plus, les cliniciens sont préoccupés par la présence d'anticorps circulant antiburosumab, mais leur impact est inconnu pour l'instant.

Ainsi, pour la population pédiatrique d'un an ou plus, les cliniciens sont d'avis que le burosumab devrait être le traitement de choix puisqu'il permet d'améliorer les manifestations radiographiques, a un schéma posologique moins contraignant et peu d'effets indésirables irréversibles tels que la néphrocalcinose comparativement à la thérapie conventionnelle, ce qui répond au besoin de santé.

Chez les adultes

La population adulte qui bénéficierait d'un traitement au burosumab reste ardue à définir en l'absence de données comparatives. L'effet sur les fractures, un paramètre clinique pertinent, demeure incertain en raison de la nature exploratoire des données disponibles. La durée optimale de traitement est, encore une fois, compliquée à établir en raison de l'absence de données à long terme. Sur la base de ces éléments, il est difficile de savoir si le burosumab répond au besoin de santé.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation de ce dossier, l'INESSS a reçu quatre lettres de patients et une lettre du Regroupement québécois des maladies orphelines.

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

Les symptômes rapportés par les patients ou les parents d'enfants atteints d'XLH sont nombreux. Les plus fréquents sont les douleurs, le retard de croissance et les limitations de mouvements. Ces symptômes interfèrent avec les activités quotidiennes, les activités sociales, ainsi que la capacité à maintenir un lien d'emploi ou une scolarisation. En raison de leur condition et des contraintes associées à la prise de la médication, plusieurs enfants sont stigmatisés à l'école. De plus, plusieurs parents rencontrent des difficultés pour l'administration des doses à l'école, ce qui se solde en un traitement sous-optimal. Quant aux adultes, la majorité prend la thérapie conventionnelle afin de réduire leurs symptômes.

La lourdeur du schéma posologique de la thérapie conventionnelle est grandement déplorée. Certains parents rapportent que les activités familiales doivent être prévues en fonction de l'horaire de prise des médicaments. Plusieurs parents doivent se lever toutes les nuits afin d'administrer une dose de phosphate à leur enfant. Cela a un impact significatif sur la qualité de vie de toute la famille. La thérapie conventionnelle est aussi un fardeau financier pour les patients ou leur famille puisque certains produits ne sont pas couverts par leur assurance. La fréquence des suivis médicaux représente aussi un fardeau pour le patient et sa famille.

À cela s'ajoute la peur des effets indésirables irréversibles de la thérapie conventionnelle, particulièrement la néphrocalcinose et l'hyperparathyroïdie. Les patients ayant reçu le burosumab, principalement au cours d'une étude clinique, rapportent peu d'effets indésirables, une réduction des douleurs et une amélioration de leur qualité de vie. Les patients et leur famille aimeraient donc avoir accès à des médicaments à prise moins fréquente et aux effets indésirables moindres.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH) chez les enfants

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du burosumab est démontrée pour le traitement de XLH chez les enfants âgés d'un an ou plus.

Motifs de la position unanime

- Dans une étude de bonne qualité réalisée sur les enfants de 1 à 12 ans ayant un RSS égal ou supérieur à 2, le burosumab est plus efficace que la thérapie conventionnelle pour améliorer le RGI-C, un score radiologique évaluant le rachitisme. Cet effet se maintient au moins pendant 64 semaines. Pour les enfants ayant un RSS inférieur à 2, l'efficacité du burosumab n'a cependant pas été évaluée.
- Les concentrations plasmatiques de phosphate et de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sont plus élevées dans le groupe burosumab que dans le groupe thérapie conventionnelle.
- Le profil d'innocuité est acceptable. Notons toutefois une augmentation de la fréquence d'abcès dentaires par rapport à celle observée dans le cas de la thérapie conventionnelle.
- Les données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme sont limitées, notamment quant aux risques associés au développement d'anticorps neutralisants. Après la fermeture des plaques de croissance, le RSS n'est plus une mesure radiologique adéquate et l'ampleur de l'efficacité du burosumab est donc incertaine.
- En raison de la simplification du schéma thérapeutique et de son efficacité pour réduire le rachitisme, le burosumab comble un besoin de santé.

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

Hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH) chez les adultes

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du burosumab n'est pas démontrée pour le traitement de l'XLH chez les adultes.

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

Motifs de la position majoritaire

- L'étude est jugée de faible qualité méthodologique en raison des nombreux amendements apportés au protocole au cours de l'étude. De plus, le niveau de preuve est considéré comme faible, et ce, malgré le devis en double insu, puisqu'une étude avec un comparateur actif aurait pu être réalisée.
- Le paramètre d'évaluation principal est de nature biochimique plutôt que clinique, ce qui est une limite importante. De plus, ce paramètre est mesuré sur une courte durée pour une maladie chronique.
- Le burosumab permet d'atteindre des concentrations plasmatiques de phosphate dans les limites de la normale lorsque mesuré au milieu de l'intervalle thérapeutique chez un nombre significativement plus important de patients comparativement au placebo. Ce paramètre nous renseigne peu sur l'impact clinique du burosumab.
- Le profil d'innocuité est acceptable. Notons encore une fois que la fréquence d'abcès dentaires est préoccupante.
- Les données de qualité de vie sont peu informatives en raison des amendements apportés au cours de l'étude et des questionnaires utilisés.
- Le burosumab répond partiellement au besoin de santé en simplifiant le schéma thérapeutique.

Motifs de la position minoritaire

- Ce faible niveau de preuve pourrait néanmoins être jugé acceptable dans le cadre d'une maladie rare.
- La concentration de phosphate est un proxy permettant d'évaluer l'impact de certaines maladies osseuses.
- Le profil d'innocuité est acceptable.
- Les données disponibles, bien que comportant des limites, montrent que la qualité de vie ne semble pas se détériorer.
- Le burosumab répond partiellement au besoin de santé en simplifiant le schéma thérapeutique.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole de 10 mg, 20 mg et 30 mg de burosumab est respectivement de 4 992,29 \$, 9 984,58 \$ et 14 976,87 \$. En tenant compte d'une posologie de 0,8 mg/kg par injection sous-cutanée, à raison d'une injection toutes les deux semaines, son coût annuel de traitement varie de 129 800 à 648 998 \$. Son calcul repose sur le poids médian d'un enfant âgé de 1 an (9,4 kg) et 17 ans (59,4 kg). Il est supérieur à celui des suppléments de calcitriol, dont le coût varie de 171 à 1 709 \$, selon

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

le poids (9,4 à 59,4 kg) et la posologie (10 à 40 ng/kg/jour). À noter que la thérapie conventionnelle inclut également un supplément en phosphate.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental du burosumab comparativement à la thérapie conventionnelle pour le traitement des enfants atteints d'XLH. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov comportant deux phases. La première phase, pédiatrique, simule l'évolution de la maladie selon 3 états de santé : 2 états décrivant la progression de la maladie selon le score obtenu sur l'échelle RSS, soit $< 1,5$ pour l'état « RSS faible » et $\geq 1,5$ pour l'état « RSS élevé », ainsi que le décès. La deuxième phase, adulte, simule l'évolution de la maladie à partir de 18 ans selon trois états de santé : la présence ou l'absence de fracture ainsi que le décès;
- est réalisée selon un horizon temporel à vie;
- suppose un taux d'abandon du burosumab à partir de 18 ans, basé sur celui observé dans l'étude d'Insogna;
- s'appuie notamment sur les données cliniques d'études de phase II (Carpenter 2018, Whyte 2019) ainsi que sur celles de l'étude d'Imel pour simuler le passage d'un état de santé à un autre. L'étude de Klop (2017) a également été utilisée afin d'étayer le risque de mortalité additionnel des personnes présentant une fracture après 50 ans;
- inclut, pour les deux états de santé liés au score RSS, des valeurs d'utilité provenant d'études de cas appréciées par un groupe de cliniciens au moyen du questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D). Pour ce qui est de la valeur liée à l'état sans fracture et du décrétement d'utilité attribuable à la survenue de fracture, ils proviennent quant à eux de la documentation scientifique (Forestier-Zhang 2016 et Kanis 2004). Les patients recevant le burosumab bénéficient également d'un incrément d'utilité, calculé à partir du score WOMAC de l'étude d'Insogna;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des traitements, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie (plus précisément, de la douleur, des atteintes motrices, des chirurgies correctrices et des fractures), ainsi que ceux de la perte de productivité des patients.

Son ratio coût-utilité incrémental s'établit à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné).

Selon l'INESSS, bien que cette analyse respecte les bonnes pratiques de modélisation pharmacoéconomique, une limite structurelle importante a été relevée. Celle-ci repose sur le choix de représenter l'évolution de l'XLH en seulement deux états de santé au cours de la phase pédiatrique, selon que le score sur l'échelle RSS est inférieur ou supérieur à une certaine valeur seuil (1,5). Il en découle une perte de sensibilité à détecter l'effet bénéfique du traitement en raison de la sursimplification du modèle. Une telle approche nécessite également que le choix de la valeur seuil, définissant le succès ou non d'une thérapie, s'appuie sur des évidences cliniques robustes ou sur l'expérience de cliniciens. De plus, les données cliniques (Insogna) étayant la présence ou l'absence de fracture sont empreintes d'une grande incertitude, notamment en raison de leur nature exploratoire et de l'absence de leur obtention avec un comparateur adéquat. Principalement sur la base de ces éléments, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement l'efficacité du burosumab comparativement à la thérapie conventionnelle.

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

Il s'est toutefois servi du modèle pharmacoeconomique pour traduire, sous la forme de scénarios exploratoires, l'incertitude entourant les paramètres qui ont le plus d'influence sur le ratio coût-utilité incrémental. Parmi les modifications effectuées, on compte les suivantes :

- Évolution de la maladie selon le score RSS : Compte tenu des limites méthodologiques des études de phase II, seule l'étude de phase III a été considérée par l'INESSS. De plus, les probabilités d'obtenir un score RSS faible ou un score RSS élevé ont été modifiées au regard de deux paramètres. Dans un premier temps, les données à 64 semaines ont été utilisées, plutôt que celles à 40 semaines. Dans un deuxième temps, un seuil de 2,5 est retenu, du lieu du 1,5 initial, afin de correspondre au critère de stratification de l'étude de phase III. En raison de la limite touchant au faible nombre d'états de santé, ce changement de seuil a pour effet d'amoindrir la différence d'effet entre le burosumab et la thérapie conventionnelle puisque le passage de l'état RSS élevé à faible, définissant le succès d'un traitement, se ferait plus facilement dans le cas de la thérapie conventionnelle. Cette modification aboutirait donc à une surestimation du ratio.
- Données à long terme : Compte tenu du fait que les données cliniques sur les fractures n'ont pas été retenues, cette phase du modèle proposé par le fabricant n'a pas été considérée. Toutefois, afin d'explorer l'impact au long court sur la qualité de vie des patients recevant ce produit, le modèle décrivant la progression de la maladie selon le score obtenu sur l'échelle RSS a été étendu à tout l'horizon temporel de l'analyse. Dans l'évaluation du burosumab par le NICE (2018), cette approche avait été jugée valide puisque les données de l'étude d'Imel n'étaient pas encore disponibles. Néanmoins, considérant que l'échelle RSS n'est valide que jusqu'à la fermeture des plaques de croissance, l'incertitude de son utilisation sur un horizon temporel à vie demeure importante.
- Valeurs d'utilité liées au traitement : Pour un même état de santé, le fabricant suppose que les patients recevant le burosumab ont une valeur d'utilité plus élevée que ceux recevant la thérapie conventionnelle. En l'absence de données probantes étayant un tel bénéfice, l'INESSS considère plutôt une valeur d'utilité semblable entre les traitements pour un même score sur l'échelle RSS. À noter que le changement de seuil précédemment abordé amène également un changement de ces valeurs d'utilité. L'écart entre l'état RSS faible et RSS élevé étant amoindri à la suite de cette modification, l'effet du produit serait sous-estimé et le ratio surestimé.
- Arrêt du traitement : Le fabricant considère une probabilité d'arrêt de traitement à partir de 18 ans, basée sur les données à 48 semaines de l'étude d'Insogna. Considérant les limites importantes de cette étude clinique et l'incertitude qu'elles génèrent sur l'efficacité du burosumab quant aux fractures, l'INESSS a plutôt considéré que le traitement serait arrêté chez tous une fois la croissance terminée (à 18 ans).
- Poids corporel : Selon le fabricant, le poids des patients retenu aux fins de la détermination des doses, et donc du coût des traitements, correspond au 50^e percentile de la courbe de croissance de la population canadienne; il applique ensuite le même poids durant l'année entière. Bien que l'INESSS soit en accord avec l'utilisation du 50^e percentile, il a préféré considérer l'approche d'une prise de poids évolutive en cours d'année, laquelle est jugée plus représentative de la situation clinique.

Comme mentionné précédemment, l'ampleur de l'effet entre le burosumab et la thérapie conventionnelle est hautement incertaine en raison du faible nombre d'états de santé et de l'absence

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

de données cliniques sur les fractures. Pour traduire cette incertitude, l'INESSS a retenu trois scénarios exploratoires, avec les résultats suivants :

- Scénario optimiste : Considérant une stabilisation de la maladie sur tout l'horizon temporel une fois le traitement arrêté, le ratio coût-utilité incrémental est inférieur à 2 306 372 \$/QALY gagné.
- Scénario alternatif : Considérant une atténuation de 10 % sur l'effet du burosumab une fois le traitement arrêté, le ratio coût-utilité incrémental est inférieur à 3 628 741 \$/QALY gagné.
- Scénario pessimiste : En restreignant l'horizon temporel à 18 ans, compte tenu de l'absence de données d'efficacité du burosumab sur les fractures, le ratio coût-utilité incrémental est inférieur à 9 459 791 \$/QALY gagné.

Ces ratios estimés constituent des mesures imparfaites et, en l'absence de données valides sur les fractures et d'un modèle permettant de capturer adéquatement l'effet des interventions, l'INESSS ne peut pas apprécier l'efficacité du burosumab pour le traitement de l'XLH. Notons que le coût de traitement par ce médicament est jugé très important. Sur un horizon temporel à vie, le coût moyen non actualisé en médicament serait de 6,2 M\$ par patient et correspond à 17 ans de traitement. De plus, selon le plus optimiste des scénarios, à savoir celui qui considère une stabilisation de la maladie après 18 ans, un gain maximal de 3,5 QALY non actualisés pourrait être observé par rapport à la thérapie conventionnelle.

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)

Afin de poser le diagnostic, un test génétique recherchant une mutation de gène PHEX est effectué sur les patients n'ayant pas déjà de descendance familiale identifiée. La Cp FGF23 est dosée chez tous les patients. Le dosage du FGF23 total est actuellement fait au CHUM ou hors Québec puisqu'il n'y a pas de centre désigné. À la connaissance de l'INESSS, il n'est actuellement pas possible de doser le iFGF23 hors étude clinique. Toutefois, aucun de ces tests n'est inscrit dans le *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (état de situation FGF23; INESSS 2019).

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant; elle vise le remboursement du burosumab pour le traitement des enfants atteints d'XLH. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Population 1-17 ans au Québec (en millions sur 3 ans)	1,50, 1,51 et 1,52	1,50, 1,51 et 1,52
Taux de prévalence de l'XLH	1 pour 25 000 personnes	1 pour 25 000 personnes
Taux de diagnostic (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	86 %, 89 % et 90 %
Proportion de patients assurés par le régime public d'assurance médicaments	■ %	28 %
Proportion de patients recevant les premières doses en établissement de santé	s. o.	100 %
Nombre de personnes à traiter à la RAMQ (sur 3 ans)	■, ■ et ■	14, 14 et 15 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du burosumab (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	60 %, 75 % et 85 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Nombre de doses administrées en établissement de santé lors de l'amorce du burosumab	s. o.	6
Coût moyen annuel de traitement ^b		
Burosumab	■ \$	335 952 \$
Thérapie conventionnelle	■ \$	545 \$

s. o. : Sans objet; XLH : Hypophosphatémie liée au chromosome X.

a Il est attendu que le nombre d'enfants commençant un traitement (en établissements) soit ■ à celui estimé par le fabricant (en ambulatoire). Toutefois, à la suite de la période d'instauration du traitement, l'INESSS suppose que seuls 28 % de ceux-ci continueront de le recevoir par le régime public d'assurance médicaments de leur parent.

b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Le coût de traitement au burosumab est basé sur le coût moyen annuel observé dans le modèle pharmacoéconomique.

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

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

- Proportion de personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments : Le fabricant considère que tous les patients seraient assurés par ce régime et qu'ils recevraient le burosumab en milieu ambulatoire. Toutefois, compte tenu de son mode d'administration, l'INESSS estime qu'il s'administrerait en contexte ambulatoire après son amorce en établissements de santé. Selon les données de la RAMQ, la proportion des personnes âgées de 1 à 17 ans assurées par le régime public d'assurance médicaments (celui de leur parent) serait de 28 %, plutôt que 100 % comme le suppose le fabricant. Cette modification a un impact à la baisse sur les estimations.
- Parts de marché du burosumab : Compte tenu des enjeux d'observance et de persistance à la thérapie conventionnelle ainsi que de l'effet bénéfique du burosumab sur des paramètres radiologiques cliniquement adéquats, les parts de marché retenues par le fabricant ont été jugées sous-estimées. Celles-ci ont été rehaussées à 60 %, 75 % et 85 % aux années 1, 2 et 3, respectivement. Cette modification a un impact à la hausse sur les estimations.
- Nombre de doses administrées en établissement de santé à l'amorce du burosumab : Selon les experts consultés, une supervision pendant l'administration des premières doses du traitement par un clinicien serait nécessaire. Ainsi, en moyenne, il est attendu que les six premières doses du

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

produit seraient administrées en milieu hospitalier. Une analyse de sensibilité a été réalisée sur ce paramètre, soit l'administration de seulement deux doses en milieu hospitalier.

Impacts budgétaires de l'inscription de Crysvida^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des enfants atteints d'hypophosphatémie liée au chromosome X (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	2 296 221 \$	713 586 \$	525 999 \$	3 535 806 \$
Nombre de personnes	30	9	7	46
RAMQ ^a	2 077 786 \$	3 480 292 \$	4 233 489 \$	9 791 567 \$
Nombre de personnes	8	11	13	13 ^b
IMPACT NET				
Établissements	2 296 221 \$	713 586 \$	525 999 \$	3 535 806 \$
RAMQ ^c	2 061 630 \$	3 459 115 \$	4 208 611 \$	9 729 355 \$
Total	4 357 851 \$	4 172 701 \$	4 734 610 \$	13 265 162 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			11 583 238 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			16 600 931 \$

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

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

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

d Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait que deux doses, plutôt que six, seraient administrées en milieu hospitalier à l'amorce du traitement.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un taux de prévalence de l'hypophosphatémie liée au chromosome de 1 pour 20 000 personnes.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 3,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé, et de 9,7 M\$ sur celui de la RAMQ, dans les trois premières années suivant l'inscription du burosumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 46 patients recevraient leurs premières doses en établissement au cours de ces années et que 13 d'entre eux seraient assurés par le régime public d'assurance médicaments.

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

L'inscription du burosumab, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 4 421 721 \$ pour le traitement d'environ 15 personnes, dont 11 sont assurées par le régime public d'assurance médicaments. Pour mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer pour permettre l'inscription du médicament. De plus, bien que la majorité de la dépense en burosumab n'ait pas lieu en établissements de santé, il convient de rappeler que ceux-ci ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'inscription de nouvelles thérapies sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

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

Coût d'opportunité lié à l'inscription du burosumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 4 421 721 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de l'hypophosphatémie liée au chromosome X	294 781 \$ en coût additionnel moyen par patient	15 personnes ^a
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 \$/heure	61 413 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 \$/place	64 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	59 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 \$/jour	18 501 jours

a Parmi celles-ci, 11 sont assurées par le régime public d'assurance médicaments.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire le burosumab sur les listes des médicaments pour le traitement des enfants atteints d'hypophosphatémie liée au chromosome X.

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

Motifs de la position unanime

- Chez les enfants de 1 à 12 ans ayant un RSS égal ou supérieur à 2, le burosumab est plus efficace que la thérapie conventionnelle pour améliorer le RGI-C. Pour les enfants ayant un RSS inférieur à 2, l'efficacité du burosumab demeure inconnue.
- Le profil d'innocuité est acceptable. Cependant, l'augmentation de la fréquence d'abcès dentaires comparativement à la thérapie conventionnelle est préoccupante.
- Les données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme sont limitées.
- Aucune donnée de qualité de vie n'était disponible durant l'évaluation.
- Le burosumab comble une partie du besoin de santé en réduisant le rachitisme et en simplifiant le schéma thérapeutique par rapport à la thérapie conventionnelle.
- L'efficacité du burosumab n'a pu être évaluée adéquatement pour le traitement de l'XLH, compte tenu de la limite structurelle du modèle et de la faiblesse des données cliniques étayant l'effet du traitement sur les fractures. Toutefois, les résultats d'analyses exploratoires montrent qu'elle ne serait pas une stratégie efficiente comparativement à la thérapie conventionnelle.
- Son remboursement engendrerait des coûts de 3,5 M\$ sur le budget des établissements de santé et de 9,7 M\$ sur celui de la RAMQ, dans les trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du burosumab pour le traitement de l'XLH chez les enfants ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

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

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix du burosumab diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 132 784 \$.
- Advenant une entente d'inscription pour le burosumab, l'indication reconnue proposée pour le traitement des enfants atteints d'XLH serait la suivante :
 - ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'hypophosphatémie liée au chromosome X.

Lors de la demande initiale, la personne doit :

- avoir un diagnostic confirmé par
 - une mutation du gène PHEX
 - ou
 - une mutation du gène PHEX chez un membre de la famille immédiate et un dosage plasmatique du facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) supérieur à la normale;
- et
- avoir un *Thacher Rickets Severity Score* (RSS) supérieur ou égal à 2;
- et
- être âgée d'au moins 12 mois et de moins de 18 ans;
- et
- avoir des plaques de croissance non fusionnées.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit :

- fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'amélioration d'au moins un point sur le *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C) par rapport aux radiographies précédant le début du traitement;
- et
- confirmer que les plaques de croissance sont non fusionnées. Une preuve radiologique devra être fournie sur demande.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 90 mg de burosumab toutes les 2 semaines. Advenant la poursuite du traitement chez des personnes de 18 ans et plus n'ayant pas terminé leur croissance, comme documenté par des plaques de croissances non fusionnées, la dose maximale recommandée sera de 90 mg de burosumab toutes les 4 semaines.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et coll.** Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2018 ;378(21):1987-98.
- **Forestier-Zhang L, Watts L, Turner A, et coll.** Health-related quality of life and a cost-utility simulation of adults in the UK with osteogenesis imperfecta, X-linked hypophosphatemia and fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):160.

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

- **Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et coll.** Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(7):435-55.
- **Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et coll.** Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10189):2416–27.
- **Insogna KL, Briot K, Imel EA, et coll.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia: week 24 primary analysis. *J Bone Miner Res* 2018;33(8):1383–93.
- **Insogna KL, Portale AA, Briot K, et coll.** Long-term safety and improvement in clinical outcomes in the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia (XLH). *ASBMR* 2019.Orlando.
- **Kanis JA, Johnell O, Oden A, et coll.** The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 2004;15(1):20-6.
- **Klop C, van Staa TP, Cooper C, et coll.** The epidemiology of mortality after fracture in England: variation by age, sex, time, geographic location, and ethnicity. *Osteoporos Int* 2017;28(1):161-8.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people, 2018. [En ligne. Page consultée le 01 décembre 2019]: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst8/resources/burosumab-for-treating-xlinked-hypophosphataemia-in-children-and-young-people-pdf-1394907605701>.
- **Scheinman SJ, Carpenter T, Drezner MK.** Hereditary hypophosphatemic ricket and tumor-induced osteomalacia. *UpToDate*. Octobre 2019.
- **Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, et coll.** Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019: S2213-8587(18)30338-3.

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

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

DARZALEX^{MC} – Myélome multiple

Avis transmis à la ministre en février 2020

Marque de commerce : Darzalex

Dénomination commune : Daratumumab

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 20 mg/ml (5 ml et 20 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Darzalex^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du myélome multiple.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgGκ qui cible la protéine CD38, une glycoprotéine surexprimée à la surface des cellules tumorales du myélome multiple. Il agit en induisant la mort des cellules tumorales, notamment, grâce à des effets directs sur la tumeur et des effets immunomodulateurs.

Le daratumumab s'administre par voie intraveineuse et est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement myélome multiple, à certaines conditions. Il est depuis peu indiqué « en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non admissibles à une autogreffe de cellules souches ». Il s'agit de la première évaluation de Darzalex^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le myélome multiple est un cancer hématologique de la moelle osseuse qui affecte les plasmocytes responsables de la sécrétion d'anticorps et de la réponse immunitaire. Il s'agit d'une maladie évolutive grave, dont la guérison est rare. Il représente la deuxième hémopathie la plus répandue (10 à 17 %), après le lymphome non hodgkinien (Manapuram 2018, Siegel 2017). Au Québec, en 2019, un peu plus de 840 nouveaux cas de myélome multiple ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 410. Le myélome multiple affecte davantage les hommes que les femmes et sa fréquence augmente avec l'âge. La survie médiane est estimée entre 6 et 10 ans selon l'âge au diagnostic (Moreau 2017, Pulte 2015).

En première intention, le traitement du myélome multiple dépend de l'admissibilité à une chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Or, peu de patients peuvent recevoir une autogreffe, en raison notamment de leur âge (plus de 70 ans) ou de la présence de comorbidités. Les traitements alors offerts sont à visée palliative et reposent principalement sur l'usage du bortézomib en association avec le cyclophosphamide et la dexaméthasone (CyBorD) ou de la lénalidomide combinée à la dexaméthasone (Ld). Le bortézomib (VMP) ou la thalidomide (MPT), administrés en association avec le melphalan et la prednisone, sont aussi des options de traitement, mais plus rarement utilisées. Pour les patients ne pouvant recevoir une combinaison de trois médicaments, l'association du bortézomib et de la dexaméthasone (Vd) est également un choix possible.

Besoin de santé

Actuellement, quelques options thérapeutiques, notamment les protocoles CyBorD et VMP, ainsi que l'association Ld, peuvent être administrées au Québec aux patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches. Aucun de ces traitements n'est toutefois curatif et une rechute à plus ou moins long terme est inévitable. Par conséquent, il existe un besoin de santé pour des thérapies plus efficaces et sécuritaires dont l'administration se fait par voie orale et qui n'ont pas d'effet négatif sur la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude MAIA (Facon 2019), complétée par une mise à jour (Bahlis 2019) et des données de qualité de vie (Perrot 2019), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau non publiée a également été considérée.

L'étude MAIA est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association daratumumab/Ld (DLd) à celles de l'association Ld. Elle inclut 737 adultes atteints d'un myélome multiple symptomatique, n'ayant jamais reçu de traitement et n'étant pas candidats à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques en raison de leur âge (65 ans ou plus) ou de la présence de comorbidités. Ces sujets présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et une maladie mesurable. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la région géographique, l'âge et le stade du myélome multiple selon l'*International Staging System* (ISS). Le daratumumab était administré à raison d'une dose de 16 mg/kg aux jours 1, 8, 15 et 22 des deux premiers cycles, aux jours 1 et 15 des cycles 3 à 6 et au jour 1 des cycles de 28 jours subséquents. La lénalidomide et la dexaméthasone étaient administrées

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

par voie orale à raison d'une dose respective de 25 mg aux jours 1 à 21 et de 40 mg aux jours 1, 8, 15 et 22, de chaque cycle de 28 jours. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs, leur administration pouvait être interrompue, mais seules les doses de lénalidomide et de dexaméthasone pouvaient être modifiées.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée selon un algorithme informatisé. Deux analyses intermédiaires étaient prévues au protocole; la seconde a été réalisée lorsque 62 % du nombre total d'événements attendus (390 événements) ont été observés. Le seuil de signification statistique a été établi à 0,0076 pour cette analyse avec la méthode d'O'Brien-Fleming. Si l'association DLd s'avérait supérieure à l'association Ld, une analyse hiérarchique des paramètres secondaires clés était réalisée. Les principaux résultats de la deuxième analyse intermédiaire, obtenus après un suivi médian de 28,0 mois, ainsi que ceux d'une mise à jour effectuée après 36,4 mois (Bahlis), sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude MAIA (Facon 2019, Bahlis 2019)

Paramètre d'efficacité ^a	DLd (n = 368)	Ld (n = 369)	RRI (IC95 %) ou valeur p
2^e ANALYSE INTERMÉDIAIRE DE SURVIE SANS PROGRESSION : SUIVI MÉDIAN DE 28,0 MOIS			
Survie médiane sans progression selon l'algorithme informatisé	Non atteinte	31,9 mois	0,56 (0,43 à 0,73) p < 0,001 ^b
Réponse complète ou complète stricte ^c	47,6 %	24,9 %	p < 0,001 ^d
Très bonne réponse partielle ou mieux ^e	79,3 %	53,1 %	p < 0,001 ^d
Taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (10 ⁻⁵) ^f	24,2 %	7,3 %	p < 0,001 ^d
Réponse tumorale objective ^g	92,9 % ^h	81,3 %	p < 0,001 ^d
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	nd
MISE À JOUR : SUIVI MÉDIAN DE 36,4 MOIS			
Survie médiane sans progression selon l'algorithme informatisé	Non atteinte	33,8 mois	0,56 (0,44 à 0,71)
Durée médiane de la réponse	Non atteinte	40,7 mois	s. o.

DLd : Daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; Ld : Lénalidomide/dexaméthasone; nd : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés; s. o. : Sans objet.

- a Le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires ont été évalués selon l'ordre hiérarchique suivant : survie sans progression, réponse complète ou complète stricte, très bonne réponse partielle ou mieux, taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (10⁻⁵), réponse tumorale objective et survie globale.
- b Le seuil de significativité prédéfini de 0,0076, calculé selon la méthode d'O'Brien-Fleming, est atteint.
- c Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète ou une réponse complète stricte déterminée selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Durie 2006, Rajkumar 2011).
- d Le seuil de significativité prédéfini de 0,0244, calculé selon la méthode d'O'Brien-Fleming, est atteint.
- e Pourcentage de patients ayant obtenu une très bonne réponse partielle ou mieux déterminée selon les critères de l'IMWG (Durie, Rajkumar).
- f Exprimé en pourcentage de patients.
- g Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle ou mieux déterminée selon les critères de l'IMWG (Durie, Rajkumar).

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

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est jugée de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs, ce qui constitue une lacune qui pourrait favoriser le traitement à l'étude en ce qui concerne les paramètres d'évaluation subjectifs. Toutefois, il est convenu que l'insu aurait été difficile à préserver, en raison notamment des réactions perfusionnelles liées au daratumumab.
- Un risque de biais d'attrition, bien que faible, est présent, car le pourcentage de patients n'ayant pas reçu le traitement après la randomisation ou ayant quitté l'étude à leur demande ou à celle des investigateurs est plus élevé dans le groupe Ld (5,2 % contre 13 %).
- Les risques de biais de sélection et de performance sont jugés faibles. L'étude comporte un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les sujets sont bien répartis entre les groupes. De plus, peu de sujets ont été perdus au suivi.
- Bien que la stratification effectuée lors de la répartition aléatoire comporte des éléments jugés pertinents, l'INESSS est d'avis qu'elle aurait également dû inclure le risque cytogénétique.
- Le plan statistique, bien que complexe, est adéquat.
- La survie sans progression est un paramètre d'évaluation jugé acceptable dans le contexte du traitement de première intention du myélome multiple.

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

- L'association Ld est jugée adéquate comme comparateur, car il s'agit d'un traitement standard en première intention de traitement chez les patients non-candidats à la greffe.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 73 ans, 83 % avaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1, 14 % présentaient des anomalies cytogénétiques à risque élevé et 29 % une maladie de stade III selon les critères ISS. La présence de plasmocytomes a été détectée chez environ 3 % des patients.
- Selon les experts cliniques consultés, hormis le fait que certains patients étaient peut-être admissibles à la greffe selon les critères actuels (patients âgés de 65 à 70 ans) et que ceux avec une fonction rénale inférieure à 30 ml/min étaient exclus, la population étudiée correspond à une population non-candidate à la greffe qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats de la deuxième analyse intermédiaire démontrent que l'association DLd prolonge la survie sans progression, par rapport à l'association Ld, des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, non-candidats à une greffe de cellules souches. Bien que l'ampleur du gain en termes de mois ne puisse, pour l'instant, être déterminée en raison d'un nombre insuffisant d'événements survenus dans le groupe DLd (26 %), une nette séparation des courbes de survie sans progression est constatée tout au long du suivi et la diminution de 44 % du risque de progression ou de décès est jugée importante. Les résultats obtenus par les investigateurs sont par ailleurs concordants avec ceux de l'analyse principale (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,54, intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] de 0,42 à 0,70). Par ailleurs, les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinis montrent que des bénéfices sur la survie sans progression en faveur de l'association DLd sont observés dans presque tous les sous-groupes évalués. Dans certains sous-groupes, dont celui des patients avec une fonction hépatique altérée, aucun bénéfice statistiquement significatif n'est démontré, probablement en raison d'une puissance statistique insuffisante. Notons que ces analyses sont exploratoires.

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

Les résultats obtenus pour les paramètres secondaires clés sont cohérents avec ceux de la survie sans progression et appuient donc le paramètre d'évaluation principal. En effet, un pourcentage jugé très élevé de patients traités par l'association DLd a obtenu une réponse complète ou complète stricte, comparativement à l'association Ld. Il en est de même en ce qui a trait aux très bonnes réponses partielles ou mieux. Le taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (10^{-5}) est également en faveur de l'association DLd, ce qui est jugé important, car ce type de réponse semble associé à une survie sans progression plus longue. En ce qui concerne la survie globale, les données étaient immatures (19 % de maturité) au moment de l'analyse et aucune différence n'a pu être mise en évidence. Des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre.

Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquemment rapportés avec l'association DLd, comparativement à l'association Ld, sont les neutropénies (50 % contre 35 %), les infections (32 % contre 23 %) dont les pneumonies (14 % contre 8 %), et les leucopénies (11 % contre 5 %). Le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est toutefois plus élevé dans le groupe Ld (7 % contre 16 %). Dans le groupe ayant reçu le daratumumab, 41 % et 2,7 % des patients ont respectivement expérimenté des effets indésirables de tous grades ou de grade 3 ou 4 liées à la perfusion (la plupart survenant à la première perfusion [98 %]). L'ajout du daratumumab à l'association Ld augmente la toxicité, mais ce traitement apparaît généralement bien toléré. La prise en charge des effets indésirables, par une interruption du traitement ou une réduction de la dose de lénalidomide ou de dexaméthasone, permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

Des données sur la qualité de vie, issues de l'étude MAIA, ont été présentées au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), en 2019 (Perrot). Le questionnaire utilisé, soit le *Quality-of-Life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), est un outil validé. Notons qu'au moins 82 % des sujets évaluable ont rempli le questionnaire à chacune des évaluations jusqu'au cycle 12. Une différence numérique en faveur de l'association DLd est observée quant à la variation moyenne du score de santé globale à chaque évaluation, par rapport à l'association Ld. Celle-ci n'est toutefois statistiquement significative qu'au cycle 3. Aucune différence n'est détectée entre les groupes quant au temps médian avant la détérioration de la qualité de vie. En conséquence, l'INESSS ne peut conclure que l'ajout du daratumumab à l'association Ld améliore la qualité de vie des patients, mais cette trithérapie ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur celle-ci. Notons toutefois que ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car les patients appréciaient eux-mêmes leur qualité de vie, ce qui est une lacune importante en l'absence d'insu; les bénéfices obtenus avec l'association DLd ont pu être surestimés.

Les résultats de la mise à jour de l'étude, effectuée après un suivi médian de 36,4 mois (Bahlis), corroborent ceux qui ont été observés dans la deuxième analyse intermédiaire. Notons que la médiane de survie sans progression n'est toujours pas atteinte dans le groupe DLd, tandis qu'elle est maintenant de 33,8 mois dans le groupe Ld. Le pourcentage de patients sans progression à 36 mois est respectivement estimé à 68 et 46 %. L'INESSS juge que cette différence est très importante. Les pourcentages de réponses tumorales observés sont similaires à ceux obtenus précédemment. Les réponses induites par ce traitement semblent durables et profondes. À cet égard, la durée médiane de la réponse n'est pas atteinte dans le groupe DLd, tandis qu'elle est de 40,7 mois dans le groupe Ld. Les données de survie globale sont toujours immatures; 23 % des patients sont décédés dans le groupe DLd

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

comparativement à 28 % dans le groupe Ld. Quant à l'innocuité, il n'y a pas eu d'effets indésirables additionnels significatifs malgré une exposition plus longue.

Comparaison entre l'association DLd et les protocoles à base de bortézomib

Aucune étude de phase III ne compare directement l'efficacité de l'association DLd à celle des traitements à base de bortézomib administrés pour le myélome multiple nouvellement diagnostiqué, notamment les protocoles VMP et CyBorD. Par conséquent, une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée réalisée par le fabricant a été appréciée.

Cette MAenR contient de multiples comparaisons, mais celle entre les associations DLd et VMP repose sur un réseau ouvert qui comprend quatre liens entre les traitements d'intérêt. De nombreuses sources d'hétérogénéité sont observées entre les études composant le réseau, dont des différences quant à la proportion de plusieurs caractéristiques de base des patients et à la durée du suivi. Notons qu'aucune analyse de sensibilité n'explore l'hétérogénéité résultant de différences de validité interne des études, ce qui constitue une limite. Par ailleurs, la MAenR suppose que la proportionnalité des risques est respectée, ce qui n'est pas le cas dans plusieurs études. De plus, en l'absence du RRI ou de l'intervalle de confiance associé, ces derniers ont été calculés à partir des courbes de survie. Pour ce qui est du protocole CyBorD, il n'a jamais fait l'objet d'étude comparative prospective et il n'est pas inclus dans la MAenR. Aucune conclusion ne peut être tirée quant à la comparaison avec ce traitement. Ces éléments ajoutent de l'incertitude aux résultats rapportés et rendent difficile leur interprétation. En conséquence, en raison de limites méthodologiques importantes, les résultats de la MAenR ne peuvent être retenus par l'INESSS.

Perspective du clinicien

Aucune lettre de clinicien n'a été reçue au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés proviennent de ceux consultés par l'INESSS.

Les cliniciens font remarquer que, même si les critères d'admissibilité à la greffe ont changé dans les dernières années, la majorité des patients atteints de myélome multiple n'y sont toujours pas admissibles, souvent en raison de leur âge, mais également parce qu'ils n'en veulent pas ou qu'ils ne pourraient pas la tolérer. Par ailleurs, la nécessité d'une greffe chez certains patients fait l'objet d'un débat dans la communauté médicale en raison de l'émergence de traitements de plus en plus efficaces, bien qu'elle soit encore considérée comme un standard de traitement. En première intention, plusieurs traitements peuvent être utilisés chez ces patients. L'association Ld offre l'avantage d'une administration entièrement par voie orale, qui est bien tolérée et qui ne provoque pas autant de neuropathies que les protocoles à base de bortézomib. Toutefois, ce traitement est généralement administré jusqu'à la progression de la maladie. Il s'agit d'un élément à considérer, étant donné que les traitements subséquents efficaces sont souvent à base de Ld. Le protocole CyBorD est également largement utilisé, car les schémas d'administration actuels ont augmenté sa tolérabilité, mais peu de patients parviennent à le tolérer à long terme. Les associations VMP et MPT sont aussi des options, bien qu'elles soient peu employées aujourd'hui. Ces traitements sont administrés sur un nombre de cycles préétablis et ne pourraient probablement pas l'être en continu, en raison de leur toxicité. Selon les cliniciens, tous les protocoles à base de bortézomib semblent d'efficacité similaire. Aucun de ces traitements n'est toutefois curatif et une rechute à plus ou moins long terme est inévitable. Par conséquent, un besoin de thérapies plus efficaces est souligné.

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

Selon les cliniciens, l'ajout du daratumumab à l'association Ld retarde de façon importante la progression de la maladie chez un nombre très élevé de patients. De plus, cette association augmente de façon considérable le pourcentage de patients obtenant une réponse complète ou complète stricte ainsi que le pourcentage de patients avec une maladie résiduelle minimale négative, ce qui est majeur, car la durée de la réponse semble corrélée avec la profondeur de celle-ci. Bien que la toxicité de ce traitement ne soit pas négligeable, les effets indésirables qu'il provoque sont connus et peuvent être prévenus ou traités.

Les cliniciens sont d'avis qu'advenant l'inscription de l'association DLd, la place de ce traitement dans l'arsenal thérapeutique sera prédominante. Ainsi, hormis les patients vraiment inaptes à recevoir le daratumumab toutes les semaines les deux premiers mois, pratiquement tous les patients nouvellement diagnostiqués, qu'ils soient à haut risque cytogénétique ou à risque standard, auront du DLd en première intention. Ils soulignent que, même si la lénalidomide semble moins efficace chez les patients à haut risque cytogénétique que chez ceux à risque standard, les résultats de survie sans progression sont tout de même notables chez ces patients. Par ailleurs, ils font état d'un délai d'environ deux mois avant d'avoir les résultats des tests cytogénétiques, ce qui fait que le choix du traitement ne peut dépendre d'eux. Par conséquent, il serait, selon eux, difficile de justifier l'utilisation du protocole CyBORd chez la plupart des patients, d'autant plus que ce traitement est difficilement tolérable à très long terme.

Les experts cliniques soulèvent également qu'il devrait être possible de poursuivre le traitement au daratumumab en monothérapie chez les patients qui ne pourraient tolérer la lénalidomide. À cet égard, il est mentionné que 9,5 % des patients de l'étude MAIA ont continué le daratumumab en monothérapie et que la durée médiane du traitement en monothérapie a été de 7,3 mois (0,03 à 31,2).

Perspective du patient

L'INESSS a reçu une lettre de l'organisme Myélome Canada au cours de l'évaluation du daratumumab. Les éléments mentionnés proviennent de cette correspondance.

Le myélome multiple est une maladie jusqu'à présent incurable, qui cause notamment des infections, de la fatigue importante, des problèmes de mobilité, de la douleur, de l'essoufflement et des troubles rénaux. Tous ces symptômes peuvent nuire au patient, à sa capacité à travailler, à voyager, à faire de l'exercice, à remplir ses obligations familiales, ainsi qu'à accomplir ses activités quotidiennes; ils contribuent à la détérioration de sa qualité de vie. Les personnes atteintes mentionnent également que les incertitudes quant à l'avenir et à l'accessibilité aux nouveaux médicaments engendrent fréquemment du stress, de l'anxiété et de la dépression, sans compter les répercussions sur leur vie familiale. Bien que les options thérapeutiques disponibles actuellement puissent être efficaces, les rechutes sont fréquentes. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies plus efficaces et sécuritaires. Dans ce contexte, ils se disent prêts à tolérer certains effets indésirables pour faire régresser la maladie, la maîtriser ou, du moins, freiner ou ralentir son évolution, diminuer les symptômes associés, améliorer leur qualité de vie, et si possible, prolonger leur vie. Selon eux, le daratumumab en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone répond à ce besoin de santé.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du daratumumab, en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (DLd), est démontrée pour le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué, chez les patients non admissibles à une greffe de cellules souches.

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'une étude dont le niveau de preuve est élevé et de bonne qualité, malgré quelques limites.
- L'association DLd améliore de façon importante la survie sans progression des patients par rapport à l'association lénalidomide-dexaméthasone (Ld).
- L'association DLd permet à une proportion très élevée de patients d'obtenir une réponse tumorale objective durable et surtout profonde.
- Aucun gain de survie globale n'a, pour l'instant, été observé, mais les données sont immatures et un suivi à plus long terme est nécessaire pour mieux évaluer ce paramètre.
- Bien qu'elle puisse provoquer des effets indésirables significatifs, la toxicité de l'association DLd est jugée acceptable.
- Même si les résultats de qualité de vie sont empreints d'incertitude, les données évaluées laissent présager que l'ajout du daratumumab à l'association Ld ne provoquerait pas de détérioration de la qualité de vie des patients.
- L'association DLd pourrait répondre à un besoin de santé chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non-candidats à une greffe de cellules souches.

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

Le prix soumis d'une fiole de 100 mg et de 400 mg de daratumumab est de 598,02 et 2 392,08 \$, respectivement. Lorsqu'il est administré avec l'association Ld, le coût de traitement par cycle de 28 jours est de 37 621 \$ pour les deux premiers cycles, de 23 268 \$ pour les cycles 3 à 6 et de 16 092 \$ pour les cycles 7 et plus. Ces coûts sont notamment plus élevés que ceux du protocole CyBorD (785 \$) et que celui de l'association Ld (8 916 \$). Par ailleurs, le nombre de cycles de traitement est limité avec les protocoles VMP et CyBorD, alors que les associations DLd et Ld s'administrent jusqu'à la progression de la maladie. Les coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 70 kg ou d'une surface corporelle de 1,73 m². Les pertes en médicament sont considérées dans le calcul des coûts selon leur durée de stabilité.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel de l'association DLd comparativement à l'association Ld ainsi qu'aux protocoles VMP et CyBorD pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non admissibles à une greffe de cellules souches autologues. Cette analyse :

- repose sur un modèle de survie partitionné à trois états de santé, soit la survie sans progression, la survie post-progression et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 30 ans, représentant un horizon à vie pour ces patients;

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

- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude MAIA pour les associations DLd et Ld. Notons que la courbe de survie sans progression et celle de survie globale du protocole VMP sont dérivées de celles de l'association Ld, auxquelles est appliquée une augmentation du risque de progression et de décès, respectivement. Ces augmentations ont été mesurées dans la méta-analyse en réseau non publiée soumise par le fabricant. Il est supposé que l'efficacité du protocole CyBorD serait semblable à celle du protocole VMP, selon une étude rétrospective les comparant (Jimenez-Zepeda 2017, Jimenez-Zepeda 2018) et l'avis d'experts. Les données de survie sans progression et de survie globale à long terme, pour chacun des produits, sont issues d'extrapolations à partir de distributions paramétriques;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L)*, tirées de l'étude MAIA;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, de leur administration, des traitements concomitants, des suivis de routine, des traitements subséquents, de la prise en charge des effets indésirables et des soins de fin de vie. De plus, les pertes de productivité des proches aidants sont intégrées.

Ses ratios coût-utilité incrémentaux s'établissent à 210 741 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement à l'association Ld, à 208 549 \$/QALY gagné et à 208 255 \$/QALY gagné par rapport aux protocoles VMP et CyBorD, respectivement. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, ceux-ci varieraient de 186 637 à 234 846 \$/QALY gagné comparativement à l'association Ld, de 189 432 à 227 665 \$/QALY gagné comparativement au protocole VMP et de 189 138 à 227 372 \$/QALY gagné comparativement au protocole CyBorD. Globalement, pour les trois comparaisons regroupées, la probabilité que les ratios soient inférieurs ou égaux à 100 000 \$/QALY gagné est de ■ %.

Comparaison avec l'association lénalidomide/dexaméthasone

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

- Survie sans progression (DLd) : À partir des extrapolations du fabricant, ■ % des patients traités par cette association seraient toujours dans l'état de survie sans progression à 20 ans. Selon les experts, la survie sans progression modélisée de l'association DLd est optimiste, quoique plausible, et un suivi à plus long terme des sujets de l'étude MAIA est nécessaire pour soutenir cette hypothèse. L'INESSS a donc considéré un scénario additionnel à celui du fabricant, qui repose sur une extrapolation plus conservatrice de la survie sans progression. Notons que cette projection améliore la validité externe en diminuant toutefois la correspondance des extrapolations aux données observées.
- Survie sans progression (Ld) : La médiane de survie sans progression projetée par le fabricant est plus courte (■ mois) que celle observée dans la mise à jour de l'étude MAIA, qui est de 33,8 mois. Ainsi, l'INESSS a opté pour la distribution qui génère une médiane semblable à celle de la mise à jour et qui approxime mieux la courbe de survie sans progression de l'association Ld.
- Gain de survie globale : Puisqu'aucun bénéfice de survie globale n'a été démontré, ce qui pourrait s'expliquer par l'immaturité des données cliniques et des nombreux traitements subséquents, la valeur du gain moyen modélisé non actualisé d'environ ■ mois en faveur de l'association DLd est hautement incertaine. Deux scénarios plus conservateurs sont donc mis de l'avant par l'INESSS. Dans le premier (3a), un gain de survie globale non actualisé plus court a été retenu (70 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).

bien qu'il demeure optimiste selon les experts consultés; ce scénario correspond à la borne inférieure du ratio coût-utilité différentiel. Il est basé notamment sur l'extrapolation de l'association Ld, dont la médiane s'approche de celle de l'étude FIRST et dont l'extrapolation à long terme est conservatrice. Dans le second scénario (3b), aucun gain de survie globale n'est considéré, ce qui correspond à un scénario conservateur dans un contexte de gain en survie sans progression important.

- Pertes en médicament : Compte tenu de la posologie du daratumumab selon le poids du patient et de sa stabilité de 24 heures, l'INESSS a considéré les pertes en médicament associées à l'usage des trois fioles de 400 mg requises pour un patient de 70 kg.
- Traitements subséquents : Le fabricant a considéré le coût des traitements subséquents utilisés actuellement dans la pratique clinique. Ces derniers ne correspondent pas à ceux de l'étude MAIA. L'INESSS a plutôt opté pour ceux de l'étude MAIA dans le calcul des coûts, puisque leur effet sur la survie globale est capté dans les données cliniques et, par ricochet, dans le modèle pharmacoéconomique. Ceci soulève une incertitude puisque ces traitements ne sont pas représentatifs de ceux utilisés actuellement dans la pratique. En effet, le daratumumab, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, serait l'option privilégiée en deuxième intention chez les patients ayant pris l'association Ld, alors que l'association carfilzomib/dexaméthasone serait celle principalement administrée après l'association DLd. Ainsi, l'effet de ces thérapies de deuxième intention sur la survie globale n'est pas capté dans la modélisation.
- Horizon temporel : Étant donné que le myélome multiple est une maladie évolutive grave et que les patients de l'étude MAIA ont en moyenne 74 ans, l'horizon temporel de 30 ans est jugé long par l'INESSS. En tenant compte de la maturité des résultats cliniques et de l'incertitude associée à leur extrapolation à long terme, un horizon temporel de 15 ans constitue un compromis acceptable.
- Valeur d'utilité de l'état post-progression : La valeur mesurée à partir des données de l'étude MAIA est faible par rapport à celles retenues par le passé par l'INESSS. Elle repose sur un nombre restreint de sujets. Une analyse de sensibilité qui considère ce qui a été retenu antérieurement est effectuée à des fins de concordance. Il convient toutefois de noter qu'il aurait été pertinent que la valeur d'utilité de cet état varie selon l'intention de traitement afin de capter l'impact de la maladie à long terme sur la qualité de vie.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association DLd à l'association Ld pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non admissibles à une greffe de cellules souches

Perspective sociétale	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT	6,45	4,31	908 913	210 741
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie sans progression (DLd)	6,45	4,24	820 321	193 675
2. Survie sans progression (Ld)	6,45	4,30	882 379	205 284
3. Gain de survie globale				
a Gain de survie	<4,81	<3,29	880 050	>267 655 ^b
b Absence de gain	0	0,26	870 575	3 400 105
4. Pertes en médicament	6,45	4,31	920 592	213 449
5. Traitements subséquents	6,45	4,31	883 108	204 758
6. Horizon temporel	4,56	3,08	785 509	254 797
7. Valeur d'utilité ^c	6,45	4,59	882 128	192 277
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+3a+4+5+6	< 3,28	< 2,22	820 606	> 369 473 ^{b,d,e,f}
BORNE SUPÉRIEURE				
2+3b+4+5+6	0	0,18	839 298	4 651 277 ^{d,e,f}
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité que le ratio soit ≤ 100 000 \$/QALY gagné est nulle			

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; DLd : Daratumumab/lénalodimide/dexaméthasone; D-VMP : Daratumumab/bortézomib/melphalan/prednisone; Ld : Lénalodimide/dexaméthasone; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.
- b Le gain en survie globale est possiblement surestimé, car l'extrapolation de la survie globale de l'association Ld est conservatrice. Il s'agit d'une borne inférieure du ratio coût-utilité différentiel.
- c Les valeurs d'utilité mesurées dans l'étude ALCYONE (Mateos 2018) pour l'association D-VMP ont été appliquées pour les mêmes états de santé.
- d La perspective de l'analyse a un impact marginal sur le ratio : selon une perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux, il est d'au moins 367 368 \$/QALY gagné (borne inférieure) et peut atteindre 4,6 M\$/QALY gagné (borne supérieure).
- e À titre informatif, lorsque les traitements subséquents utilisés dans la pratique ont été considérés dans le calcul des coûts, les résultats de l'analyse pharmacoéconomique varient d'au moins 368 111 \$/QALY gagné (borne inférieure) à 4,7 M\$/QALY gagné (borne supérieure). Toutefois, l'effet sur la survie globale associé à ce changement n'a pu être capté, faute de données.
- f Lorsque les valeurs d'utilité de l'étude de Mateos sont retenues, les résultats de l'analyse pharmacoéconomique varient d'au moins 350 623 \$/QALY gagné (borne inférieure) à un constat d'option plus coûteuse qui procure des bénéfices additionnels marginaux, qui équivaut à un ratio d'environ 17 M\$/QALY gagné (borne supérieure).

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental est d'au moins 369 473 \$/QALY gagné et peut atteindre 4,7 M\$/QALY gagné comparativement à l'association Ld. Le gain actualisé en survie globale considéré pour la borne inférieure est hautement incertain (< 3,28 années) et les coûts différentiels actualisés associés à l'usage du daratumumab (820 606 \$) sont substantiels. En ce qui a trait à la borne supérieure, le gain actualisé en QALY est modeste (0,18) et les coûts différentiels actualisés associés à l'usage du daratumumab (839 298 \$) sont substantiels. Notons toutefois que ce scénario est conservateur dans un contexte de bénéfice de survie sans progression

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

important. Selon les différentes analyses de sensibilité effectuées, le ratio demeure élevé. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est nulle.

Comparaison avec les protocoles à base de bortézomib

En ce qui a trait à l'interprétation des résultats de l'analyse pharmacoéconomique pour l'association DLd comparativement au protocole VMP, elle est jugée hasardeuse. De fait, l'INESSS ne peut évaluer adéquatement l'efficacité du DLd par rapport à ce traitement, en raison de la faible qualité des intrants cliniques. En effet, les conclusions de la méta-analyse en réseau, sur laquelle repose la comparaison entre l'association DLd et le protocole VMP, ont été rejetées.

L'INESSS a effectué une comparaison indirecte naïve des études MAIA et ALCYONE, qui ont des populations relativement semblables. Cette comparaison comporte néanmoins des limites. Comme la médiane de survie sans progression n'est pas atteinte avec l'association DLd au suivi médian de 36 mois de l'étude MAIA, alors qu'elle est de 19 mois avec le protocole VMP dans l'étude ALCYONE (Mateos 2018), il est réaliste de croire que l'association DLd procurerait un bénéfice non quantifiable sur la survie sans progression par rapport au protocole VMP. Étant donné le potentiel gain de survie sans progression, un gain de survie globale est suspecté. Considérant les modifications explicitées plus haut et une perspective sociétale, les résultats avoisineraient ceux présentés ci-dessous :

- Scénario exploratoire avec un gain de survie globale élevé : Considérant un gain de survie globale non actualisé d'environ 48 mois, le ratio coût-utilité différentiel comparant l'association DLd au protocole VMP est de 463 090 \$/QALY gagné.
- Scénario exploratoire avec un gain de survie globale mitoyen : Considérant un gain de survie globale non actualisé de 24 mois, le ratio coût-utilité différentiel comparant l'association DLd au protocole VMP est de 812 013 \$/QALY gagné.
- Scénario exploratoire avec un gain de survie globale plus faible : Considérant un gain de survie globale non actualisé de 12 mois, le ratio coût-utilité différentiel comparant l'association DLd au protocole VMP est de 1,3 M\$/QALY gagné.

En raison de l'immaturation des données et des limites inhérentes à cette comparaison, les ratios présentés sont des mesures imparfaites de l'efficacité et l'INESSS ne peut précisément apprécier cet aspect. Toutefois, quel que soit le gain de survie globale considéré, aucun des scénarios exploratoires ne montre que l'association DLd est une option efficace comparativement au protocole VMP.

Le protocole CyBorD, qui est utilisé dans la pratique clinique, constituerait un meilleur comparateur que le protocole VMP. Bien qu'aucune donnée clinique fiable ne documente cette comparaison, l'hypothèse selon laquelle l'efficacité de ce protocole est au moins équivalente à celle du protocole VMP pourrait être crédible, selon les experts et les données rétrospectives de Jimenez-Zepeda (2017, 2018). Étant donné que leur coût de traitement est semblable, il est supposé que les ratios coût-utilité incrémentaux obtenus dans les scénarios exploratoires comparativement au protocole VMP devraient s'approcher des ratios qui auraient été obtenus par rapport au protocole CyBorD.

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

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant; elle vise le remboursement d'une nouvelle indication reconnue au daratumumab pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non admissibles à une greffe de cellules souches autologues. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de cas incidents de myélome multiple au Québec	737, 761 et 786	854, 868 et 882
Proportion de patients qui ne sont pas candidats à la GCS	49 %	53,2 %
Proportion de patients avec un ECOG ≤ 2	s. o.	90 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	361, 373 et 385	409, 415 et 422
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du DLd (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	80 %, 85 % et 90 % ^a
Principale provenance des parts de marché	Ld et protocole CyBorD	Ld et protocole CyBorD
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Coût moyen par personne traitée par DLd	An 1 : 274 337 \$ An 2 : 205 441 \$ An 3 : 205 441 \$	An 1 : 233 959 \$ An 2 : 143 192 \$ An 3 : 121 134 \$
Coûts considérés	RGAM + Établissements	RAMQ + Établissements
Traitements subséquents	Inclus	Inclus
Intensité de la dose relative	Exclue	Incluse

CyBorD : Cyclophosphamide/bortézomib/dexaméthasone; DLd : Daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone; GCS : Greffe de cellules souches; Ld : Lénalidomide/dexaméthasone; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; RGAM : Régime général d'assurance médicaments; s. o. : Sans objet.

a Une appropriation progressive des parts de marché est considérée pour l'association DLd.

Selon le fabricant, pour le traitement de 617 patients, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget du système de santé. Le coût des traitements subséquents a été incorporé dans l'analyse.

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

- Nombre de cas incidents de myélome multiple au Québec : Selon la société canadienne du cancer (2019), 840 nouveaux cas de myélome multiple auraient été diagnostiqués en 2019 au Québec. Cette nouvelle donnée a été intégrée à l'analyse, ce qui augmente la population admissible au traitement.
- Proportion de patients avec un ECOG ≤ 2 : Suivant l'avis des experts consultés, l'INESSS a considéré que, parmi les patients qui ne sont pas candidats à la greffe, près de l'ensemble des patients (90 %) auraient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Cela diminue les coûts.

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

- Parts de marché : Celles estimées par le fabricant seraient sous-estimées, selon les experts consultés, étant donné que cette nouvelle association offre des bénéfices importants sur la survie sans progression. Ce changement augmente grandement l'impact budgétaire.
- Coût par personne traitée par DLd : Le fabricant a calculé le coût de traitement en fonction de la survie sans progression médiane estimée dans le modèle pharmacoéconomique. L'INESSS s'est plutôt servi de la courbe du délai jusqu'à l'arrêt du traitement de ce modèle afin de calculer ce coût, ce qui réduit l'impact budgétaire net.
- Coûts considérés : Seuls les coûts payés par la portion publique du RGAM, soit la RAMQ, pour l'association Ld ont été considérés dans l'analyse de l'INESSS, ce qui accroît le différentiel de coûts.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Darzalex^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non admissibles à une greffe de cellules souches (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a				
Établissements	48 074 662 \$	104 294 895 \$	154 402 186 \$	306 771 743 \$
Nombre de personnes	327	629	911	1 060 ^b
IMPACT NET				
Établissements ^c	48 054 747 \$	100 926 383 \$	147 301 350 \$	296 282 480 \$
RAMQ ^d	-9 226 397 \$	-24 162 338 \$	-36 620 277 \$	-70 009 012 \$
Total	38 828 350 \$	76 764 045 \$	110 681 073 \$	226 273 468 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^e			166 613 063 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^f			264 385 599 \$

DLd : Daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone; Ld : Lénalidomide/dexaméthasone

- a L'impact brut concerne le coût du daratumumab en association avec l'association Ld. Lorsque seul le daratumumab est considéré, l'impact brut sur trois ans est de 191 346 725 \$.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations incluent les frais de service professionnels, correspondant à environ ■ % du prix de la lénalidomide, facturés aux établissements par les pharmacies de spécialité certifiées RevAid^{MC}.
- d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Les estimations sont réalisées en considérant une réduction de 20 % des parts de marché de DLd (64 %, 68 % et 72 %) et une diminution du pourcentage de patients non admissibles à la greffe (49 %).
- f Les estimations sont réalisées en considérant une hausse de 10 % des parts de marché de DLd (88 %, 93,5 % et 99 %) et une augmentation du pourcentage de patients non admissibles à la greffe (56 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 296,3 M\$ pourraient s'ajouter sur le budget des établissements, alors que des économies de 70 M\$ seraient observées sur celui de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au daratumumab. Globalement, l'impact budgétaire net sur le système de santé serait de 226,3 M\$ sur trois ans. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 1 060 patients seraient traités au cours de ces années. Il convient de noter que cette analyse considère des frais de service (honoraires), correspondant à environ ■ % du prix de la lénalidomide, qui seraient facturés aux établissements par les pharmacies de spécialité certifiées RevAid^{MC}.

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

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

L'ajout d'une indication reconnue au daratumumab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 75,4 M\$ pour le traitement de 622 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication reconnue à ce médicament. Les établissements de santé ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouvelles indications sur la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue au daratumumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 75 424 489 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de première intention des patients atteints d'un myélome multiple et non admissibles à une greffe	121 196 \$ en coût additionnel moyen par patient	622 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	908 729 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	1 009 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	1 006 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	938 894 jours

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis de ne pas ajouter une indication reconnue au daratumumab, en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone (DLd) sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué, chez les patients non admissibles à une greffe de cellules souches.

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

Motifs de la position unanime

- Un gain de survie sans progression important a été observé et une proportion très élevée de patients obtient une réponse tumorale objective durable et profonde, par rapport à l'association lénalidomide-dexaméthasone (Ld).
- Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer l'effet de l'association DLd sur la survie globale des patients. Les traitements subséquentement administrés pourraient toutefois influencer les résultats.
- Comparativement à l'association Ld, le ratio coût-utilité incrémental est d'au moins 369 473 \$/QALY gagné et peut atteindre 4,7 M\$/QALY gagné. Il s'agit donc d'une option

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

non efficace. Notons que l'association Ld n'avait pas été jugée efficace par l'INESSS.

- Comparativement aux protocoles VMP et CyborD, l'efficacité de l'association DLd n'a pu être évaluée adéquatement, compte tenu de la faiblesse des données cliniques comparatives. Toutefois, les résultats d'analyses exploratoires portent à croire qu'elle ne serait pas une stratégie efficace comparativement à cette option thérapeutique.
- Il s'agit d'un médicament coûteux et l'ajout d'une indication reconnue engendrerait des coûts supplémentaires de 226,3 M\$ pour le système de santé québécois, au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du daratumumab en association avec le Ld pour le traitement du myélome multiple ne constituerait pas une décision responsable, juste et équitable.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti de la lénalidomide et ne tiennent pas compte des ententes d'inscription confidentielles. Des rabais ou ristournes sur ce médicament augmenteraient l'inefficacité de l'association DLd comparativement à l'association Ld, ainsi que son incidence budgétaire. En effet, l'association DLd sera administrée pendant une plus longue période que l'association Ld, selon les résultats cliniques observés dans l'étude MAIA.
- Advenant une entente d'inscription pour le daratumumab, l'indication reconnue proposée pour le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué, chez les patients non admissibles à une greffe de cellules souches, serait la suivante :
 - ◆ en association avec la lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement de première intention du myélome multiple symptomatique, chez les personnes :
 - qui ne sont pas candidates à une greffe de cellules souches;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bahlis N, Facon T, Usmani SZ, et coll.** Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) ineligible for transplant: updated analysis of Maia. [abstract 1875]. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH), 2019; 7 au 10 décembre; Orlando, Floride, USA.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer:** Statistiques canadiennes sur le cancer, 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2019.
- **Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et coll.** International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(9):1467-73.

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

- **Facon T, Kumar S, Plesner T, et coll.** Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2019;380(22):2104-15.
- **Jimenez-Zepeda VH, Duggan P, Neri P, et coll.** Bortezomib-containing regimens (BCR) for the treatment of non-transplant eligible multiple myeloma. *Ann Hematol* 2017;96(3):431-9.
- **Jimenez-Zepeda VH, McCurdy AR, Masih-Khan E, et coll.** Real-World Outcomes with Bortezomib-Containing Regimens and Lenalidomide Plus Dexamethasone for the Treatment of Transplant Ineligible MM Patients: A Multi-Institutional Report from the National Myeloma Canada Research Network (MCRN) Database. *Blood* 2018;132 (suppl_1):2008.
- **Manapuram S, Hashmi H.** Treatment of multiple myeloma in elderly patients: a review of literature and practice guidelines. *Cureus* 2018;10(12):e3669.
- **Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et coll.** Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518-28.
- **Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et coll.** Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv52-61.
- **Perrot A, Facon T, Plesner T, et coll.** Faster and sustained improvement in health-related quality of life for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients ineligible for transplant treated with daratumumab, lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) vs Rd alone: MAIA. [abstract 8016]. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2019; 31 mai au 4 juin; Chicago, Illinois, USA.
- **Pulte D, Jansen L, Castro FA, et coll.** Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. *Br J Haematol* 2015;171(2):189-96.
- **Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et coll.** Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117(18):4691-5.

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

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

EVENITY^{MC} – Ostéoporose

Avis transmis à la ministre en février 2020

Marque de commerce : Evenity

Dénomination commune : Romosozumab

Fabricant : Amgen

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)

Teneur : 90 mg/ml (1,17 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Evenity^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui sont exposées à un risque élevé de fracture, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui sont exposées à un risque élevé de fracture, c'est à dire :
 - dont le score T, mesuré à la hanche, au col fémoral ou au rachis lombaire est inférieur ou égal à -2,5;
et
 - qui présentent une réponse inadéquate à une thérapie antirésorptive, définie par :
 - une nouvelle fracture de fragilisation à la suite de la prise continue de la thérapie antirésorptive pendant au moins 12 mois;
ou
 - une diminution significative de la densité minérale osseuse, sous le score T observé en prétraitement chez les femmes avec un antécédent de fracture ostéoporotique, malgré la prise continue de la thérapie antirésorptive pendant au moins 24 mois.

La durée maximale de l'autorisation est de 12 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le romosozumab est un anticorps monoclonal humain qui possède une affinité et une spécificité élevées pour la sclérostine. La sclérostine est une protéine synthétisée par les ostéocytes qui régule le

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

métabolisme osseux en inhibant la différenciation ostéoblastique. En inhibant la sclérostine, le romosozumab exerce un double effet sur les os en augmentant l'ostéof ormation et en réduisant la résorption osseuse. Il est administré par voie sous-cutanée (S.C.) tous les mois pendant 12 mois consécutifs, après quoi le traitement de l'ostéoporose devrait être poursuivi avec un inhibiteur de la résorption osseuse.

Le romosozumab est indiqué pour « le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui sont exposées à un risque élevé de fracture, défini comme des antécédents de fracture ostéoporotique ou la présence de multiples facteurs de risque de fracture ». Il s'agit de la première évaluation d'Evenity^{MC} par l'INESSS. Le fabricant demande l'évaluation du romosozumab comme traitement de deuxième intention de l'ostéoporose, soit à la suite d'une réponse inadéquate à la prise continue d'un bisphosphonate.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La prévalence de l'ostéoporose est en augmentation en raison du vieillissement de la population. Selon Ostéoporose Canada (2019), 450 000 femmes ménopausées souffrent d'ostéoporose et au moins 1 femme sur 3 subira une fracture due à l'ostéoporose au cours de sa vie. Les fractures de fragilisation, définies par une fracture survenant à la suite d'un traumatisme mineur, représentent 80 % des fractures chez les femmes ménopausées de plus de 50 ans (Bessette 2008). À la suite d'une fracture du col fémoral, il a été établi qu'environ 28 % des femmes décéderont dans l'année (Ostéoporose Canada). Il est à noter que le risque de fractures subséquentes est élevé durant les deux années suivant une fracture du col fémoral ou de fracture vertébrale.

La publication en 2010 de nouvelles lignes directrices canadiennes de l'ostéoporose fait état d'un changement de paradigme dans le traitement de cette pathologie (Papaioannou). En effet, alors qu'il était recommandé de traiter uniquement en fonction de la densité minérale osseuse (DMO), il a été recommandé de traiter en fonction d'un ensemble de facteurs de risque de fracture, la DMO étant l'un d'entre eux. Ainsi, l'approche préconisée est de choisir la thérapie appropriée selon le risque absolu de fractures. Au Canada, il existe actuellement deux algorithmes prédictifs du risque de fractures ostéoporotiques à 10 ans, soit les échelles CAROC ou FRAX. L'échelle FRAX est généralement privilégiée puisqu'elle se base sur davantage de facteurs de risque, y compris l'âge, les fractures antérieures, l'utilisation prolongée de glucocorticoïdes et la DMO du col fémoral. Selon cette échelle, une patiente est jugée à risque élevé de subir une fracture ostéoporotique sur 10 ans lorsque son score est supérieur ou égal à 20 %. En ce qui concerne le risque de subir une fracture de hanche, il est jugé élevé lorsque le score est supérieur ou égal à 3 %. De plus, selon Ostéoporose Canada, une personne âgée de plus de 50 ans ayant eu une fracture de fragilisation des vertèbres ou de la hanche est jugée à risque élevé. Il en va de même pour une personne ayant eu plus d'une fracture de fragilisation, indépendamment de son âge (Papaioannou). Ainsi, pour toutes ces patientes jugées à risque élevé, il est recommandé d'offrir un traitement pharmacologique.

En première intention, un traitement antirésorptif est généralement proposé, soit un bisphosphonate oral ou intraveineux. Plusieurs bisphosphonates, tels que l'alendronate ou le risédronate, sont inscrits sur les listes sans restriction. En cas de réponse insuffisante à ces traitements, les choix de traitement de deuxième intention incluent le dénosumab (Prolia^{MC}) et la tériparatide (Forteo^{MC}). Le dénosumab est un

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

agent antirésorptif, habituellement réservé aux patientes qui ne tolèrent pas les bisphosphonates oraux ou pour lesquelles ils sont contre indiqués. Actuellement, le seul traitement disponible qui possède un mécanisme d'action différent des bisphosphonates et du dénosumab est la téraparatide, qui agit comme ostéoformateur. Elle est remboursée aux patientes ménopausées qui ont présenté une réponse inadéquate à un traitement antirésorptif.

Besoin de santé

Le risque d'effets indésirables associés aux bisphosphonates et au dénosumab, tels que l'ostéonécrose de la mâchoire, les fractures atypiques ou le syndrome pseudo-grippal, constitue une crainte non négligeable pour les patientes (Khosla 2016). Cette appréhension a mené à une diminution de l'utilisation de ces traitements anti-ostéoporotiques (Kim 2016). Leur sous-utilisation semble être responsable d'une augmentation de l'incidence des fractures de la hanche (Lewiecki 2018). De plus, l'administration de la forme orale de ce traitement peut être contraignante pour les patientes en raison des consignes de prises à respecter.

Bien que la téraparatide soit un agent ostéoformateur, elle augmente l'ostéorésorption, ce qui a pour effet de diminuer la densité et la résistance osseuses durant la première année. Ainsi, l'administration de ce médicament après un bisphosphonate compromet la DMO à court terme (Ettinger 2004, Obermayer-Pietsch 2008). Il est à noter que ce traitement s'administre par voie S.C. une fois par jour, ce qui peut être contraignant.

Il existe donc un besoin de santé non comblé pour un traitement moins contraignant que la téraparatide et les bisphosphonates, pour un meilleur agent ostéoformateur n'augmentant pas la résorption osseuse ainsi que pour une molécule ayant un profil d'innocuité favorable par rapport aux autres agents ostéoporotiques actuellement disponibles. Ce besoin de santé est jugé très important en première intention afin de réduire rapidement le risque de fracture chez les patientes à haut risque.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, notamment les études ARCH (Saag 2017) et STRUCTURE (Langdahl 2017) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte non publiée a aussi été analysée.

Traitement de première intention

L'étude ARCH est un essai de phase III, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, comportant une première phase de 12 mois à double insu, suivie d'une phase de 24 mois à devis ouvert. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du romosozumab à celles de l'alendronate. Cet essai a été réalisé sur 4 093 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose sévère avec un score T de -2,5 ou moins au niveau de la hanche ou du col fémoral et qui avaient subi une fracture vertébrale modérée ou sévère ou au moins deux fractures vertébrales légères. Si le score T était inférieur ou égal à -2,0, les patientes devaient avoir subi au moins 2 fractures modérées ou sévères, ou 1 fracture du fémur proximal 3 à 24 mois avant la répartition aléatoire, pour être incluses dans l'étude. Les patientes ayant reçu antérieurement un traitement agissant sur le métabolisme osseux, notamment ceux incluant des bisphosphonates oraux ou intraveineux, étaient exclues de l'étude. Une stratification a été effectuée selon l'âge. Les patientes ont été réparties pour recevoir 210 mg de romosozumab par voie S.C. 1 fois par mois ou 70 mg d'alendronate par voie orale 1 fois par semaine, pendant 12 mois. Les patientes ont

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

ensuite participé à la phase ouverte de l'étude, durant laquelle elles ont toutes reçu de l'alendronate pendant au moins 12 mois. Les patientes ont également reçu quotidiennement un supplément de calcium et de vitamine D tout au long de l'étude.

Les paramètres d'évaluation principaux sont l'incidence cumulée de nouvelles fractures vertébrales à 24 mois ainsi que celle de fractures cliniques (non vertébrales ou vertébrales symptomatiques) au moment de l'analyse primaire. Cette analyse était prévue lorsqu'une nouvelle fracture clinique était confirmée chez au moins 330 patientes et que tous les sujets avaient subi l'évaluation du mois 24. Les paramètres d'évaluation secondaires sont la mesure de la DMO au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale ou du col fémoral à 12 et 24 mois et l'incidence des fractures non vertébrales. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), ces paramètres ont été testés selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traitement après un suivi médian de 33 mois sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ARCH après un suivi médian de 33 mois (Saag 2017)

Paramètres d'efficacité	Romosozumab (n = 2 014)	Alendronate (n = 2 040)	RR ou RRI (IC95 %), valeur de p
RÉSULTATS DES PARAMÈTRES PRINCIPAUX			
Incidence de nouvelles fractures vertébrales à 24 mois ^a	6,2 %	11,9 %	0,52 (0,40 à 0,66) p < 0,001
Incidence de nouvelles fractures cliniques à l'analyse primaire ^{b,c,d}	9,7 %	13,0 %	0,73 (0,61 à 0,88) p < 0,001
RÉSULTATS DES PARAMÈTRES SECONDAIRES			
Variation de la DMO au rachis lombaire à 24 mois ^e	15,2 %	7,1 %	p < 0,001
Variation de la DMO à la hanche totale à 24 mois ^e	7,1 %	3,4 %	p < 0,001
Variation de la DMO au col fémoral à 24 mois ^e	5,9 %	2,2 %	p < 0,001
Variation de la DMO au rachis lombaire à 12 mois ^e	13,7 %	5,0 %	p < 0,001
Variation de la DMO à la hanche à 12 mois ^e	6,2 %	2,8 %	p < 0,001
Variation de la DMO au col fémoral à 12 mois ^e	4,9 %	1,7 %	p < 0,001
Incidence de nouvelles fractures non vertébrales à l'analyse primaire ^b	8,7 %	10,6 %	0,81 (0,66 à 0,99) p = 0,04

DMO : Densité minérale osseuse; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RR : Risque relatif; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Résultat exprimé en proportion de patients ou en risque relatif.

b Résultat exprimé en proportion de patients ou en rapport des risques instantanés.

c Les fractures cliniques correspondent aux fractures non vertébrales ou aux fractures vertébrales symptomatiques.

d Résultat obtenu à l'analyse primaire, soit au moment où une nouvelle fracture clinique était confirmée chez au moins 330 patientes et que tous les sujets avaient subi l'évaluation du mois 24.

e Résultat exprimé en pourcentage de changement de la densité minérale osseuse par rapport à la valeur initiale.

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

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

- L'étude ARCH est d'un niveau de preuve élevé. Cet essai est aussi jugé de bonne qualité méthodologique.
- Bien que la phase de 12 mois à répartition aléatoire soit suivie d'une phase à devis ouvert, le double insu a été préservé tout au long de l'étude.
- L'étude porte sur un nombre important de sujets, même si 77 % (n = 3 150) de la population initiale a poursuivi l'essai jusqu'à l'analyse primaire.
- Le paramètre d'évaluation principal, soit l'incidence cumulée de nouvelles fractures vertébrales à 24 mois et de nouvelles fractures cliniques à l'analyse primaire, est jugé adéquat, puisqu'il est important cliniquement en ostéoporose.

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

- Les caractéristiques de base des patientes sont suffisamment détaillées. Les patientes incluses dans l'étude avaient un âge moyen de 74 ans, dont plus de la moitié étaient âgées de 75 ans ou plus. La majorité des sujets (99 %) avait un antécédent de fracture ostéoporotique à 45 ans ou plus. Selon le score FRAX, la population était caractérisée par un risque élevé de fractures ostéoporotiques majeures à 10 ans de 20 %. Les patientes incluses qui auraient subi une fracture moins de deux ans avant la répartition aléatoire sont considérées comme à risque très élevé de fractures. Les experts consultés estiment que les résultats de l'étude ARCH peuvent être généralisés à une population ostéoporotique à risque élevé ou très élevé de fractures. Il est à noter qu'environ le tiers des sujets de chaque groupe était d'origine hispanique. Or, les fractures non vertébrales surviennent moins fréquemment dans cette sous-population. Au Canada, la population hispanique représente 16 % de la population. Une partie de la population à l'étude n'est donc pas jugée représentative de celle qui serait traitée au Québec. Toutefois, puisque l'incidence de nouvelles fractures non vertébrales est un paramètre secondaire, cela n'est pas jugé significatif.
- Le comparateur est jugé adéquat, puisque les bisphosphonates représentent le traitement de première intention standard au Québec.

Les résultats obtenus à 24 mois démontrent qu'il y a une diminution statistiquement significative de 48 % du risque de nouvelles fractures vertébrales avec un traitement de 12 mois de romosozumab suivi de l'alendronate, par rapport à l'alendronate seul. Ce résultat est jugé cliniquement significatif. Aussi, à l'analyse primaire, le romosozumab réduit l'incidence de nouvelles fractures cliniques et non vertébrales de 27 % et 19 %, respectivement, par rapport à l'alendronate seul. De plus, la DMO augmente en réponse au romosozumab, et ce, quel que soit le site d'évaluation. Cette augmentation est plus rapide et plus importante que celle observée en réponse à l'alendronate. Enfin, l'amélioration de la DMO, observée après 12 mois de traitement, se maintient après la transition à l'alendronate, et ce, au moins jusqu'au 36^e mois.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables rapportés sont similaires entre les deux groupes. Les plus fréquents avec le romosozumab par rapport à l'alendronate sont les réactions au site d'injection (4,4 % contre 2,6 %). Durant la période de traitement de 12 mois au romosozumab ou à l'alendronate, aucune ostéonécrose de la mâchoire ni fracture atypique n'a été rapportée. Les effets indésirables cardiovasculaires sont survenus chez 2,5 % des patientes traitées au romosozumab contre 1,9 % des patientes traitées à l'alendronate. Les principaux sont l'ischémie cardiaque (0,8 % contre 0,3 %) et 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).

événements cérébrovasculaires (0,8 % contre 0,3 %). À la vue de cette légère augmentation du risque cardiovasculaire, une mise en garde figurant à la monographie de produit indique que le romosozumab n'est pas recommandé chez les patientes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. Les abandons liés aux effets indésirables graves sont similaires dans les deux groupes (3,4 % contre 3,2 % dans les groupes traités au romosozumab ou à l'alendronate respectivement).

Un autre essai, l'étude FRAME (Cosman 2016), a évalué l'efficacité du romosozumab comme traitement de première intention chez des femmes ménopausées. Il s'agit d'une étude de phase III, à répartition aléatoire et à double insu, qui avait pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du romosozumab à celles d'un placebo, mais aussi l'efficacité d'un traitement au dénosumab à la suite de celui au romosozumab. Selon les experts, l'étude ARCH est l'étude d'intérêt dans cette population en raison de son comparateur actif, un bisphosphonate, parce que cette étude permet davantage de situer la place du romosozumab dans le traitement de l'ostéoporose qu'une étude contre placebo. Ainsi, ils sont d'avis que cette étude n'apporte pas d'informations supplémentaires à l'évaluation de ce dossier, hormis le fait qu'elle confirme qu'après un traitement de 12 mois au romosozumab, un médicament antirésorptif est nécessaire.

Traitement de deuxième intention

L'étude STRUCTURE est un essai de phase III, multicentrique, à devis ouvert et à répartition aléatoire. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du romosozumab à celles de la tériparatide à la suite d'un traitement aux bisphosphonates. Cet essai a été réalisé sur 436 femmes ménopausées, exposées à un risque élevé de fractures. Elles devaient avoir un score T de -2,5 ou moins au niveau de la hanche, du col fémoral ou du rachis lombaire, ainsi que des antécédents de fractures non vertébrales après l'âge de 50 ans ou de fractures vertébrales. Les patientes devaient avoir reçu un traitement antérieur de bisphosphonates pendant au moins trois ans, dont un traitement à l'alendronate l'année précédant le début de l'étude. Ces patientes ont été réparties pour recevoir 210 mg de romosozumab par voie S.C. une fois par mois ou 20 µg de tériparatide par voie S.C. tous les jours. Les patientes ont également reçu quotidiennement un supplément de calcium et de vitamine D tout au long de l'étude.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation par rapport aux valeurs initiales de la DMO mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) de la hanche totale jusqu'à 12 mois de traitement (moyenne des mois 6 et 12). Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), ces paramètres ont été testés selon une approche hiérarchisée. Les principaux résultats sur l'efficacité, après un traitement de 12 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude STRUCTURE (Langdahl 2017)

Paramètre d'efficacité ^a	Romosozumab (n = 206)	Tériparatide (n = 209)	Différence (IC95%) Valeur p
Variation de la DMO à la hanche ^{b,c,d}	2,6 %	-0,6 %	3,2 % (2,7 % à 3,8 %) p < 0,0001
Variation de la DMO à la hanche à 6 mois ^{c,d}	2,3 % (1,9 % à 2,7 %)	-0,8 % (-1,2 % à -0,4 %)	p < 0,0001
Variation de la DMO à la hanche à 12 mois ^{c,d}	2,9 % (2,5 % à 3,4 %)	-0,5 % (-0,9 % à -0,0 %)	p < 0,0001
Variation de la DMO volumétrique corticale à la hanche à 6 mois ^{c,d}	0,7 % (0,3 % à 1,1 %)	-2,7 % (-3,1 % à -2,3 %)	p < 0,0001
Variation de la DMO volumétrique corticale à la hanche à 12 mois ^{c,d}	1,1 % (0,6 % à 1,6 %)	-3,6 % (-4,1 % à -3,1 %)	p < 0,0001
Variation de la DMO volumétrique intégrale à la hanche à 6 mois ^{c,d}	2,3 % (1,9 % à 2,7 %)	-0,8 % (-1,1 % à -0,4 %)	p < 0,0001
Variation de la DMO volumétrique intégrale à la hanche à 12 mois ^d	-3,4 % (2,9 % à 3,8 %)	-0,2 % (-0,7 % à 0,3 %)	p < 0,0001
Variation de la force de la hanche à 6 mois ^d	2,1 % (1,6 % à 2,5 %)	-1,0 % (-1,5 % à -0,6 %)	p < 0,0001
Variation de la force de la hanche à 12 mois ^d	2,5 % (1,7 % à 3,2 %)	-0,7 % (-1,5 % à 0,1 %)	p < 0,0001

DMO : Densité minérale osseuse; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Résultat exprimé en proportion de patients.

b Résultat exprimé selon la différence de la moyenne des mois 6 et 12 avec la moyenne initiale.

c DMO mesurée par absorptiométrie à rayons X en double énergie (DXA) aux mois 6 ou 12.

d Variation par rapport à la valeur de base.

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

- Cette étude est jugée d'un niveau de preuve élevé. Cependant, plusieurs limites méthodologiques, telle l'absence d'insu, ont été soulevées.
- Puisque le romosozumab s'administre pendant 12 mois, la durée de l'étude pourrait sembler adéquate. Toutefois, comme le traitement avec la tériparatide est d'une durée de 18 à 24 mois, les experts consultés sont d'avis que cela a pu avoir un impact sur les résultats, favorisant le groupe romosozumab. L'INESSS juge qu'une durée de suivi d'au moins 18 mois aurait été plus appropriée.
- Le suivi de la DMO correspond au paramètre d'évaluation principal. Cependant, ce paramètre n'est pas utilisé en pratique pour évaluer l'efficacité de la tériparatide.
- Le paramètre d'évaluation principal, soit la variation de la DMO à la hanche, semble être un paramètre de substitution pour le risque de survenue de nouvelles fractures de la hanche totale (Bouxsein 2019). Cependant, l'INESSS est d'avis que l'incidence de nouvelles fractures demeure un standard pour évaluer l'efficacité d'un traitement en ostéoporose.

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

- Les caractéristiques des patientes sont suffisamment détaillées. Les patientes incluses dans l'étude avaient un âge moyen de 71 ans. La totalité d'entre elles avait un antécédent de fractures et avait reçu un traitement antérieur de bisphosphonates pendant 6,2 ans en moyenne. Le score T moyen mesuré au col fémoral était d'environ -2,5. Ainsi, les experts consultés qualifient de modéré le risque de fractures ostéoporotiques de cette population.

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

- Le choix de la téraparatide comme comparateur est pertinent puisqu'elle représente la thérapie prescrite au Québec à la suite de l'utilisation des bisphosphonates. Cependant, la population à l'étude ne représente pas la population typique pour laquelle les cliniciens auraient remplacé un bisphosphonate par un agent ostéoformateur. Effectivement, en clinique, si la DMO des patientes est stable et qu'aucune nouvelle fracture de fragilisation n'apparaît, le changement de traitement antirésorptif vers l'usage d'un ostéoformateur n'est pas nécessaire. De plus, il a été démontré que l'usage des bisphosphonates diminue l'effet ostéoformateur de la téraparatide (Obermayer-Pietsch 2008). L'efficacité du comparateur pourrait donc être défavorisée.

Les résultats du paramètre principal, soit la variation de la DMO à la hanche totale jusqu'à 12 mois, démontrent une différence de 3,2 % entre les deux groupes en faveur du romosozumab. Cette différence, statistiquement significative, est de 3,4 % lorsque la DMO est analysée uniquement après 12 mois de traitement. D'après les résultats de l'étude de Bouxsein, une différence de 2 à 6 % de la DMO à la hanche totale correspond à une diminution de risque de fracture à la hanche de 16 à 40 %. Ainsi, selon les experts consultés, les résultats obtenus avec le romosozumab semblent cliniquement significatifs. Cependant, le traitement avec la téraparatide induit une chute la DMO avant son augmentation à la fin du traitement de 18 mois. Ainsi, l'analyse réalisée à 12 mois favoriserait le romosozumab. À cet égard, les experts mentionnent que la variation de la DMO de la hanche à 12 mois obtenue avec la téraparatide (une différence de -0,5 % par rapport à la valeur initiale) est moins importante que ce qui est observé en pratique après 18 mois de traitement. De plus, selon deux études évaluant l'efficacité non comparative de la téraparatide sur 18 mois (Ettinger 2004, Obermayer-Pietsch 2008), la différence de variation de la DMO à 18 mois par rapport à la valeur initiale variait de 0,3 à 1,2 %. Ainsi, la durée insuffisante de suivi pour ce qui est de la téraparatide génère de l'incertitude sur l'interprétation des résultats. Les résultats des autres paramètres secondaires évalués sont statistiquement significatifs.

En ce qui a trait à l'innocuité, l'incidence des effets indésirables observés est faible et similaire entre les deux groupes. Les plus fréquents sont les rhinopharyngites (13 % contre 10 % avec le romosozumab ou la téraparatide respectivement), les douleurs articulaires (10 % contre 6 %) et l'hypercalcémie (moins de 1 % contre 10 %). De la douleur au site d'injection a été rapportée par 8 % des patientes ayant reçu le romosozumab, comparativement à 3 % des patientes ayant reçu la téraparatide. Les effets indésirables sévères sont de 8 % dans le groupe traité au romosozumab et de 11 % dans le groupe traité à la téraparatide. Des fractures ont été rapportées par 15 patientes, 7 dans le groupe traité au romosozumab et 9 dans celui traité avec la téraparatide. Les abandons pour cause d'effets indésirables sont similaires entre les groupes (3 %) et ne sont pas dus au traitement, selon les investigateurs.

Comparaison indirecte

Puisque l'étude STRUCTURE ne comportait pas de paramètre d'évaluation lié aux fractures, le fabricant a soumis une comparaison indirecte non publiée afin d'évaluer les effets du romosozumab en comparaison avec la téraparatide sur la réduction de la fréquence de fractures lorsque ces agents sont utilisés comme traitement de deuxième intention de l'ostéoporose. Les données cliniques informant cette comparaison sont issues de l'étude FRAME pour le romosozumab ainsi que des publications de Miller (étude ACTIVE) et Neer (2001) pour la téraparatide. Les paramètres évalués sont le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et cliniques dans les études FRAME et celle de Neer. Cependant, ce paramètre est exploratoire dans l'étude ACTIVE.

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

Il a été noté que les intentions de traitement des études incluses sont différentes de celle de l'étude STRUCTURE. En effet, ces études ont été réalisées majoritairement sur des patientes naïves aux bisphosphonates, soit en traitement de première intention. Or, les patientes de l'étude STRUCTURE avaient déjà été traitées aux bisphosphonates. Ainsi, bien que le fabricant ait soumis cette comparaison indirecte afin de pouvoir conclure sur la survenue de nouvelles fractures avec le romosozumab comparativement à la tériparatide en deuxième intention, elle ne peut pas être retenue.

Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu le questionnaire disponible rempli par une association de patients (Ostéoporose Canada). Celle-ci rapporte qu'une fracture engendre une perte de dépendance, de l'isolement, de la dépression, voire le décès. Il apparaît que, selon le type de fracture, une demande d'aide s'avère nécessaire et peut alors entraîner un certain stress financier. La douleur ainsi que l'appréhension de la chute peuvent limiter certaines activités et conduire à l'isolement. Cette lettre rapporte que l'usage des bisphosphonates n'est pas approprié pour toutes les patientes en raison de troubles gastro-intestinaux engendrés. D'ailleurs, cela expliquerait la faible adhésion au traitement.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu cinq lettres de cliniciens exerçant auprès de patientes traitées pour l'ostéoporose. Les éléments mentionnés proviennent de ces lettres et des cliniciens consultés par l'INESSS.

Les patientes présentant une fracture de la hanche ou une double fracture sont considérées à très haut risque de fractures subséquentes. En effet, à la suite de ce type de fractures, le risque de survenue d'autres fractures est qualifié d'imminent dans les deux années.

Bien que les bisphosphonates constituent la classe d'anti-ostéoporotiques considérée comme la thérapie standard en première intention de traitement de l'ostéoporose, plusieurs cliniciens soulignent qu'ils sont fréquemment peu tolérés, augmentent peu la DMO et sont moins efficaces, comme agents antirésorptifs, que le dénosumab. De plus, l'observance à ce traitement serait meilleure qu'avec les bisphosphonates. Toutefois, tous ces agents antirésorptifs inhibent la résorption osseuse, mais aussi la formation des os. Ainsi, afin d'augmenter la formation osseuse, un agent ostéoformateur est nécessaire. Le seul ostéoformateur actuellement remboursé au Québec est la tériparatide. Bien que ce traitement ne soit remboursé qu'en deuxième intention (après une réponse inadéquate aux bisphosphonates), un expert mentionne qu'il est aussi utilisé chez les patientes à très haut risque de fracture (première intention) dans le cadre de la mesure de patient d'exception. Cependant, ce traitement peut simultanément favoriser la résorption osseuse. De plus, son utilisation après un bisphosphonate diminue son efficacité. Les cliniciens mentionnent aussi qu'ils n'ont pas de crainte quant à l'augmentation du risque d'ostéosarcome avec ce traitement. Toutefois, un clinicien mentionne qu'il aurait des réserves à l'utiliser chez les patientes ayant subi une radiothérapie lors de traitement de cancer du sein, où un risque d'ostéosarcome est présent. Ainsi, il apparaît important pour ces cliniciens d'avoir un second agent ostéoformateur à mode d'action différent de celui de la tériparatide dans l'arsenal thérapeutique.

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

De l'avis des cliniciens, le romosozumab est un agent unique, qui inhibe la sclérostine, stimule la formation osseuse et inhibe la résorption osseuse. De plus, sa longue demi-vie permet une administration moins fréquente que la tériparatide, qui doit être injectée quotidiennement. Cela pourrait augmenter l'observance des patients, selon un clinicien. Enfin, ce traitement semble plus efficace que les autres agents anti-ostéoporotiques sur le marché.

Selon les cliniciens, l'étude ARCH, qui compare le romosozumab aux bisphosphonates, démontre l'efficacité du romosozumab pour une utilisation de première intention pour prévenir les fractures chez des patientes à haut risque. Le besoin de santé pour un traitement de première intention est soulevé par les cliniciens. Ceux-ci préféreraient utiliser le romosozumab avant un bisphosphonate afin de réduire rapidement le risque de fracture chez ces patientes, plutôt qu'en traitement de sauvetage en deuxième intention. Un clinicien mentionne qu'il utiliserait probablement aussi le romosozumab après la tériparatide, si un autre agent ostéoformateur était nécessaire. Il est à noter que bien qu'il y ait un risque cardiovasculaire potentiellement plus important avec le romosozumab, les experts consultés ne considèrent pas ces différences d'incidences d'événements cardiovasculaires comme préoccupantes, ils rapportent qu'ils seront prudents en n'utilisant pas ce traitement chez les patientes ayant des antécédents cardiaques. Ils sont d'avis d'attendre des données supplémentaires sur l'innocuité avant de prescrire le romosozumab à des femmes diabétiques ou ayant des facteurs de risques cardiovasculaires. Afin de gérer ces risques, les cliniciens mentionnent qu'ils seront prudents et attendront des données supplémentaires sur l'innocuité pour utiliser le romosozumab chez des femmes diabétiques ou ayant des facteurs de risques cardiovasculaires.

Les cliniciens sont d'avis que l'étude STRUCTURE contient plusieurs limites méthodologiques qui limitent la comparaison de l'efficacité du romosozumab à la tériparatide. Malgré les limites de cette étude, les cliniciens sont d'avis que le romosozumab constitue une alternative de traitement avantageuse pour le patient en ce qui concerne la fréquence d'administration, soit une injection sous-cutanée mensuelle comparativement à une injection quotidienne pour la tériparatide. De plus, l'innocuité du romosozumab observée dans cette étude rassure les cliniciens.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du romosozumab est démontrée pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à haut risque de fracture.

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude ARCH démontrent que le romosozumab diminue le risque de nouvelles fractures par rapport à l'alendronate, en traitement de première intention dans une population à haut et très haut risque de fractures ostéoporotiques. La valeur thérapeutique incrémentale est donc reconnue par rapport aux bisphosphonates pour cette population.
- Les résultats de l'étude STRUCTURE démontrent que le romosozumab améliore la DMO après 12 mois de traitement comparativement à la téraparatide. Cependant, la survenue de nouvelles fractures n'est pas évaluée. De plus, la durée de l'étude est inférieure à la durée nécessaire pour évaluer l'effet optimal du comparateur. Ces limites méthodologiques génèrent de l'incertitude quant aux bénéfices cliniques de ce traitement de deuxième intention. Ainsi, la valeur thérapeutique reconnue dans cette population est non incrémentale par rapport à celle de la téraparatide.
- Dans l'étude ARCH, un nombre supérieur d'événements cardiovasculaires graves a été rapporté dans le groupe ayant reçu le romosozumab. Il n'est donc pas recommandé aux patientes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral.
- Le profil d'innocuité du romosozumab semble similaire à celui de la téraparatide. Cependant, en raison des limites de l'étude, aucune conclusion n'est possible.
- Les données analysées permettent de reconnaître que le romosozumab satisfait un besoin de santé chez les femmes ménopausées à haut risque de fractures, particulièrement en première intention de traitement.

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

Le prix de vente garanti du romosozumab est de 328,39 \$ par seringue préremplie contenant 105 mg. Le coût d'un traitement de 12 mois à ce médicament, à raison de 210 mg administrés une fois par mois (deux injections consécutives de 105 mg), est de 7 881 \$. Ce coût est supérieur à celui des bisphosphonates (103 à 335 \$) et du dénosumab (660 \$), mais inférieur au coût d'un traitement de 18 mois (16 195 \$) de téraparatide, comme recommandé par sa monographie.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts a été soumise par le fabricant comparant le romosozumab à la téraparatide pour le traitement de seconde intention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui sont exposées à un risque élevé de fracture. Celle-ci se base sur l'hypothèse d'une équivalence d'efficacité entre ces deux médicaments. Aucune analyse par rapport aux bisphosphonates n'a été soumise pour appuyer le remboursement du romosozumab en traitement de première intention.

À cet effet, la valeur thérapeutique du romosozumab a été reconnue pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à haut risque de fracture en première intention ainsi qu'en deuxième intention de traitement, soit chez les patientes présentant une réponse inadéquate à un

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

traitement antirésorptif. Celle-ci a été jugée incrémentale par rapport aux bisphosphonates en première intention, mais non incrémentale par rapport à la téraparatide en deuxième intention. Ces constats s'appliquent aux femmes dont l'ostéoporose fracturaire est documentée par un score T de -2,5 ou moins, donc également à celles avec un score T de -3,0 ou moins. Dans l'attente du fabricant d'une analyse spécifique à la comparaison en première intention, seule la comparaison avec la téraparatide comme traitement de deuxième intention est analysée.

Première intention de traitement (comparaison avec les bisphosphonates)

En l'absence d'analyse pharmacoéconomique reposant sur les résultats de l'étude ARCH et supportant le positionnement du romosozumab en première intention de traitement, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer son efficience à cette intention.

Deuxième intention de traitement (comparaison avec la téraparatide)

Selon l'INESSS, l'analyse de minimisation des coûts soumise ne constitue pas un devis adéquat compte tenu du fait qu'il est d'avis qu'il n'est pas possible de conclure sur la similarité du profil d'innocuité du romosozumab et la téraparatide. De plus, les modalités d'administration diffèrent entre les deux traitements.

Pour tenir compte des différences cliniques et économiques entre le romosozumab et la téraparatide pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui présentent une réponse inadéquate à la prise continue d'un bisphosphonate, l'INESSS a réalisé une analyse coût-conséquences se basant notamment sur l'étude STRUCTURE. Il retient pour comparateur la téraparatide, soit le seul traitement ostéoformateur disponible et inscrit sur les listes des médicaments. L'analyse porte sur un horizon temporel d'un an en raison des données cliniques disponibles, et le calcul des coûts suppose une adhésion et une persistance de 100 %.

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

Analyse coût-conséquences comparant le romosozumab à la téraparatide pour le traitement de deuxième intention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui présentent une réponse inadéquate à la prise continue d'un bisphosphonate (INESSS)

Médicaments	Romosozumab	Tériparatide
Données cliniques ^a		
Efficacité	Absence d'efficacité incrémentale du romosozumab^b	
Profil d'innocuité	- Effets indésirables graves : 8 % - Taux de néoplasmes (bénins, malins ou non spécifiés) : 4,1 % - Fibrillation auriculaire : rapportée par 2 patientes, soit < 1 %	- Effets indésirables graves : 11 % - Taux de néoplasmes (bénins, malins ou non spécifiés) : 3,7 %
	Impossibilité de statuer sur l'innocuité différentielle	
Qualité de vie	Impossibilité de statuer sur la qualité de vie différentielle	
Modalités d'administration	- 2 injections S.C. consécutives - Une fois par mois - Durée de traitement de 12 mois	- 1 injection S.C. - Une fois par jour - Durée de traitement de 18 à 24 mois
	Modalités d'administration favorisant le romosozumab	
Données économiques		
Coût d'acquisition du médicament ^c	12 mois : 7 881 \$	12 mois : 10 526 \$ ^d
Coût total d'acquisition du médicament ^e	12 mois : 8 457 \$	12 mois : 11 150 \$ ^f
DMO : Densité minérale osseuse; S.C. : Sous cutanée.		
a Les données cliniques sont tirées de l'étude STRUCTURE, d'une durée de 12 mois.		
b La durée de l'étude STRUCTURE de 12 mois ne permet pas de reconnaître une efficacité incrémentale du romosozumab.		
c Calculé à partir du prix de vente garanti de la <i>Liste des médicaments</i> du RGAM de novembre 2019 ou de celui soumis par le fabricant.		
d Le coût d'un traitement de 18 mois avec la tériparatide est de 16 195 \$.		
e Ce coût inclut celui des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste.		
f Le coût d'un traitement de 18 mois avec la tériparatide est de 17 154 \$.		

Sur la base des éléments présentés dans l'analyse coût-conséquences, il appert que la modalité d'administration du romosozumab (injections mensuelles) est plus avantageuse que celle de la téraparatide (injections quotidiennes). En ce qui concerne le profil d'efficacité, aucun incrément du romosozumab ne peut être reconnu par rapport à la téraparatide, car l'étude STRUCTURE compare les 2 traitements sur une durée de 12 mois, alors que la téraparatide s'administre en pratique pendant au moins 18 mois. L'efficacité de celle-ci n'est donc pas entièrement prise en compte dans l'étude. Pour cette raison, une efficacité comparable entre les deux traitements est supposée et il est impossible de se prononcer sur l'innocuité différentielle. En ce qui concerne les coûts de traitement, celui d'un traitement de 12 mois au romosozumab est inférieur à celui de la téraparatide, et ce, peu importe la durée de traitement avec celle-ci (12 ou 18 mois). Il est à noter qu'en pratique clinique, le traitement à long terme des patientes serait constitué du romosozumab pendant 12 mois ou de la téraparatide pendant 18 mois, suivi des bisphosphonates. L'efficacité relative à long terme de ces stratégies, impliquant une séquence de traitements, est inconnue.

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

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

La fréquence d'administration réduite du romosozumab comparativement à la téraparatide entraînerait une diminution de l'utilisation des services de santé, pour les patientes chez qui les injections sont réalisées par des professionnels de la santé.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement du romosozumab pour le traitement de deuxième intention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui présentent une réponse inadéquate à la prise continue d'un bisphosphonate. Elle repose notamment sur des données de facturation, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	FABRICANT	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de personnes à traiter sur trois ans	■, ■, ■ ^a	155, 140, 129 ^b
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du romosozumab	■ %, ■ %, ■ %	40 %, 70 %, 90 %
Provenance de ces parts de marché	Téraparatide	Téraparatide
COÛT DES TRAITEMENTS^c		
Coût par patient d'un traitement au romosozumab	■ \$	7 881 \$
Coût par patient d'un traitement à la téraparatide	■ \$ ^d	16 195 \$ ^e

a Le nombre de patientes est estimé à partir d'IQVIA Pharmastat^{MC}. La ■ de ce nombre dans le temps est expliquée par ■ considérée chaque année et appliquée par rapport à l'année précédente (effet cumulatif).

b Le nombre de patientes provient d'une extrapolation effectuée à partir des statistiques de facturation de la RAMQ, obtenues chez les nouvelles patientes recevant la téraparatide en médicament d'exception ainsi que chez les nouvelles patientes recevant le médicament par la mesure du patient d'exception et ayant un score T entre -2,5 et -3.

c Ce coût n'inclut pas celui des bisphosphonates, malgré la différence de la durée de traitement de 6 mois entre la téraparatide et le romosozumab. Notons que la différence de coûts est marginale (alendronate : 55 à 79 \$; risédronate : 52 \$; acide zolédronique : 168 \$).

d Coût calculé pour une durée de traitement de 12 mois.

e Coût calculé pour une durée de traitement de 18 mois.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patientes engendrerait au cours des trois prochaines années des coûts additionnels d'environ ■ \$ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié un ensemble de valeurs. Les changements présentés plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population admissible au traitement : L'INESSS retient une approche basée sur des statistiques de facturation de la RAMQ afin d'estimer le nombre de patientes admissibles au traitement. Puisque le romosozumab est un traitement ayant une durée de traitement limitée de 12 mois, seules les nouvelles patientes à traiter annuellement sont considérées. L'analyse du fabricant, basée sur des

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

données d'IQVIA Pharmastat^{MC}, inclut plutôt l'ensemble des patientes à traiter annuellement, ce qui en surestime le nombre. Cette modification réduit les coûts anticipés.

- Coût par patient d'un traitement avec la téraparatide : Les coûts associés à la prise de ce médicament sont ceux correspondant à une durée de traitement de 18 mois, soit la durée maximale autorisée par la RAMQ. En ce qui concerne l'analyse du fabricant, une durée de traitement de 12 mois est utilisée. Cette modification réduit les coûts anticipés.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Evenity^{MC} sur la Liste des médicaments en deuxième intention pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui présentent une réponse inadéquate à la prise continue d'un bisphosphonate (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,c}	524 790 \$	831 718 \$	981 112 \$	2 337 620 \$
Nombre de personnes	62	98	116	276
IMPACT NET^b				
RAMQ ^c	717 201 \$	633 823 \$	422 357 \$	1 773 381 \$
RAMQ ^d	-81 678 \$	-301 354 \$	-152 700 \$	-535 733 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^e			1 458 775 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^f			2 453 511 \$

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

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

c Les estimations ne prennent pas en compte les coûts engagés par la RAMQ pour le remboursement de la téraparatide dans le cadre de la mesure du patient d'exception.

d Les estimations déduisent de l'impact budgétaire les coûts engagés par la RAMQ pour le remboursement de la téraparatide dans le cadre de la mesure du patient d'exception.

e Les estimations tiennent compte de parts de marché du romosozumab plus élevées (60 %, 80 %, 95%).

f Les estimations tiennent compte d'une expansion de marché de 20 % à la suite de l'inscription du romosozumab, afin de prendre en compte les patientes traitées avec la téraparatide auparavant, recevant actuellement des bisphosphonates et qui pourraient être retraités par un antirésorptif (romosozumab).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 1,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ durant les trois premières années suivant l'inscription du romosozumab en deuxième intention pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui présentent une réponse inadéquate à la prise continue d'un bisphosphonate. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 276 patientes seraient traitées au cours de ces années. Notons qu'en tenant compte du remboursement de la téraparatide dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ, des économies d'environ 536 000 \$ seraient plutôt attendues.

Enfin, puisqu'aucune analyse n'a été faite pour appuyer le remboursement du romosozumab pour le traitement de première intention de l'ostéoporose, l'impact budgétaire pour cette intention n'a pas été calculé.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire le romosozumab sur les listes des médicaments, pour le traitement de deuxième intention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à haut

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

risque de fracture.

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

Motifs de la position unanime

- Malgré les limites méthodologiques de l'étude STRUCTURE, les résultats de l'étude ARCH démontrent que le romosozumab diminue le risque de nouvelles fractures par rapport à l'alendronate, dans une population à haut risque de fractures ostéoporotiques.
- Un nombre légèrement plus important d'effets indésirables cardiovasculaires a été observé dans une population à haut risque de fractures. C'est pourquoi une mise en garde a été émise par Santé Canada. De nouvelles données d'innocuité sont nécessaires avant d'utiliser Evenity^{MC} pour des femmes diabétiques ou ayant des facteurs de risques cardiovasculaires.
- Les données analysées permettent de reconnaître que le romosozumab satisfait un besoin de santé non comblé actuellement par les autres options disponibles, en traitement de première et de deuxième intention pour des femmes postménopausées à haut risque de fractures ou à risque de fractures imminent.
- Le romosozumab est moins coûteux que la tériparatide. Toutefois, en raison des limites de l'étude STRUCTURE, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer adéquatement son efficience en deuxième intention.
- En l'absence d'analyse permettant de juger l'efficience du romosozumab en traitement de première intention, et ce, malgré la disponibilité de données (étude ARCH) et le besoin de santé chez cette population, le recours au romosozumab doit être encadré par une indication reconnue pour le paiement en deuxième intention dans l'attente d'analyses spécifiques en première intention.
- Son inscription en deuxième intention de traitement entraînerait des coûts additionnels sur trois ans d'environ 1,8 M\$ sur le budget de la RAMQ. En tenant compte du remboursement de la tériparatide dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ, des économies d'environ 536 000 \$ seraient plutôt attendues.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du romosozumab pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui sont exposées à un risque élevé de fracture constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage était encadré par une indication reconnue qui favorise un usage approprié.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amgen.** Evenity^{MC}. Monographie de produit. Montréal, Québec: Amgen Canada Inc.; 2019. [En ligne. Page consultée le 14 janvier 2020]: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00051819.PDF
- **Bessette L, Ste-Marie LG, Jean S, et coll.** The care gap in diagnosis and treatment of women with a fragility fracture. *Osteoporos Int.* 2008 Jan;19(1):79-86.
- **Bouxsein ML, Eastell R, Lui LY, et coll.** Change in bone density and reduction in fracture risk: a meta-regression of published trials. *J Bone Miner Res* 2019;34(4):632-42.
- **Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et coll.** Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 375:1532-1543.

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

- **Ettinger B, San Martin J, Crans G, et coll.** Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004;19(5):745-51.
- **Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, et coll.** Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *N Engl J Med* 2017;390:1585-94.
- **Obermayer-Pietsch B, Marin F, McCloskey EV, et coll.** Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008;23(10):1591-1600.
- **Ostéoporose Canada** [site Web]. Disponible à : <https://osteoporosecanada.ca/>
- **Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et coll.** Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417-27.

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

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

FORTEO^{MC} – Ostéoporose

Avis transmis à la ministre en février 2020

Marque de commerce : Forteo

Dénomination commune : Tériparatide

Fabricant : Lilly

Forme : Solution injectable sous-cutanée (stylo)

Teneurs : 250 mcg/ml (2,4 ml et 3 ml)

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de modifier l'indication reconnue sur les listes des médicaments de Forteo^{MC} pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement de l'ostéoporose ~~severe~~ chez les femmes ménopausées **qui sont exposées à un risque élevé de fracture, c'est-à-dire :**
 - dont l'~~ostéoporose fracturaire est documentée par un~~ **le score T mesuré à la hanche, au col fémoral ou au rachis lombaire est inférieur ou égal à ~~-3,0~~ -2,5;**
 - et
 - qui présentent une réponse inadéquate ~~à la prise continue d'un bisphosphonate (ou de raloxifène, si un bisphosphonate est contre indiqué),~~ **à une thérapie antirésorptive, c'est-à-dire qui présentent les caractéristiques suivantes définie par :**
 - une nouvelle fracture de fragilisation à la suite de la prise continue de la thérapie antirésorptive pendant au moins 12 mois;
 - ou
 - une diminution significative de la densité minérale osseuse, sous le score T observé en prétraitement **chez les femmes avec un antécédent de fracture ostéoporotique,** malgré la prise continue de la thérapie antirésorptive pendant au moins 24 mois.

La durée maximale de l'autorisation est de 18 mois

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La tériparatide est une forme recombinante de l'hormone parathyroïde. Il s'agit d'un agent ostéoformateur; son action osseuse est ostéoblastique par opposition à l'action ostéoclastique de la parathormone endogène. Elle s'administre quotidiennement par voie sous-cutanée sur une durée n'excédant pas 18 mois. Elle est indiquée pour le traitement de « l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées chez qui le risque de fracture est élevé ou chez qui un autre traitement contre

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

l'ostéoporose a échoué ou n'a pas été toléré ». La téraparatide est actuellement inscrite pour cette indication sur les listes des médicaments selon certaines conditions. Cette réévaluation est réalisée à l'initiative de l'INESSS, à la suite des demandes de cliniciens et dans un but de cohérence avec les recommandations émises pour le romosozumab (Evenity^{MC}).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la téraparatide a déjà été reconnue par l'INESSS ([INESSS 2009](#)) comme traitement de deuxième intention de l'ostéoporose, c'est-à-dire suivant une réponse inadéquate à la prise continue d'un agent antirésorptif. L'indication de paiement actuellement en vigueur de la téraparatide pour le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées fait notamment référence à un score T inférieur ou égal à -3,0 ainsi qu'une réponse inadéquate à la prise continue d'un bisphosphonate (ou de raloxifène, si un bisphosphonate est contre-indiqué).

Les critères d'inclusion des essais cliniques pivots retenus lors de l'évaluation de 2009 (Gallagher 2005 et Obermayer-Pietsch 2008) font référence à un score T inférieur ou égal à -2,5 ainsi qu'à la présence d'au moins une fracture de fragilité documentée.

Perspective du clinicien

À la suite de la mise à jour des lignes directrices canadiennes (2010), les cliniciens sont d'avis de modifier le critère de remboursement actuel. En effet, ils soulignent l'absence de spécificité du site d'évaluation du score T. Certains cliniciens mentionnent qu'il serait adéquat de préciser que la mesure du score T peut s'effectuer au niveau du col du fémur, de la hanche totale ou du rachis lombaire. De plus, les cliniciens jugent que la valeur seuil du score T de -3,0 est trop exigeante. Selon eux, une mesure du score T inférieur ou égal à -2,5 serait un seuil plus pertinent cliniquement, d'autant plus que cela correspondrait à ce qui a été utilisé dans les études évaluant la téraparatide. Enfin, le critère spécifie que l'utilisation de la téraparatide requiert une réponse inadéquate au raloxifène, si le bisphosphonate est contre-indiqué. Or, le raloxifène n'est pas utilisé en clinique dans ce contexte, en raison de l'absence de données anti-fracturaires. Les cliniciens mentionnent qu'ils seraient à l'aise avec l'élargissement du critère à la thérapie antirésorptive.

De l'avis des cliniciens, ces critères sont trop exigeants et pourraient léser certains patients atteints d'une forme sévère d'ostéoporose.

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

Le prix de vente garanti d'un stylo injecteur de 600 ou 750 mcg de téraparatide, permettant le traitement sur une durée de 28 jours, est de 809,73 \$. Le coût d'un traitement de 18 mois, à raison d'une administration de 20 mcg par jour, est de 16 195 \$. Ce coût est supérieur à celui des inhibiteurs de la résorption osseuse (154 à 990 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le critère de remboursement actuel repose sur les résultats de l'étude pharmacoéconomique analysée dans l'évaluation antérieure de la téraparatide, laquelle repose notamment sur les résultats de l'essai d'Obermayer-Pietsch ([INESSS 2009](#)). Il avait alors été statué que la téraparatide satisfaisait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le sous-groupe de femmes présentant une maladie fracturaire et un score T initial de -3,0 ou moins à la suite d'une réponse inadéquate aux bisphosphonates. À partir des constats de cette précédente analyse, il est

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

présupposé que la modification de son indication reconnue permettant l'accès aux patientes ayant un score T initial de -2,5 ou moins réduirait l'efficacité de la téraparatide.

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

La modification de l'indication de paiement permettrait à davantage de patientes de bénéficier de la téraparatide pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique sévère, tout en diminuant la quantité de patientes le recevant par la mesure du patient d'exception.

Analyse d'impact budgétaire

Suivant son analyse des données de facturation de la RAMQ tirées des dernières années, l'INESSS présume que le remboursement de la téraparatide chez les patientes dont le score T se situe entre -2,5 et -3,0 serait déjà presque entièrement assumé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Par conséquent, on s'attend à ce que la modification de son indication reconnue pour le paiement ait une incidence nulle ou marginale sur le budget de la RAMQ.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis de modifier l'indication reconnue sur les listes des médicaments de Forteo^{MC} pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique sévère.

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

Motifs de la position unanime

- Les critères d'accès à la téraparatide sont exigeants et pourraient léser certains patients.
- La modification permet d'assurer une cohérence avec l'indication reconnue proposée pour un autre ostéogénérateur, le romosozumab, sur les listes des médicaments. De plus, cette modification est cohérente avec les critères d'inclusion des essais cliniques de la téraparatide et avec la pratique clinique.
- La modification de l'indication reconnue pour le paiement permettrait à davantage de patientes de bénéficier d'agents ostéogénérateurs efficaces pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique sévère.
- Cette modification entraîne une diminution de l'efficacité de la téraparatide par rapport aux bisphosphonates. Toutefois, en raison de la pratique clinique et des modalités de remboursement actuelles, une incidence budgétaire nulle ou marginale sur le budget de la RAMQ est présumée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, et coll. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(3):1583-7.
- Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS), Forteo^{MC}- Ostéoporose postménopausique sévère. Québec, Qc : INESSS, 2009. Disponible à : <https://bit.ly/2tEvgh4>.

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

- **Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et coll.** Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment; EUROFORS. J Bone Miner Res. 2008;23 (10):1591-600.

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

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

KEYTRUDA^{MC} – Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique

Avis transmis à la ministre en février 2020

Marque de commerce : Keytruda

Dénomination commune : Pembrolizumab

Fabricant : Merck

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 25 mg/ml (4 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'ajouter une indication reconnue à Keytruda^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique, si les conditions suivantes sont respectées. Cette recommandation implique l'inscription de la teneur de 25 mg/ml (4 ml) de pembrolizumab.

Conditions

- Médicaments d'exception;
- Atténuation du fardeau économique;
- Ajout d'une indication reconnue à Inlyta^{MC} (axitinib) sur les listes des médicaments.

Indication reconnue

- ♦ en association avec l'axitinib, pour le traitement de première intention d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résécable ou métastatique, caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

La durée maximale totale du traitement au pembrolizumab est de 24 mois.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des

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

hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal, humanisé et sélectif, dirigé contre le récepteur PD-1 afin de prévenir son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2. Le PD-1 est exprimé à la surface des lymphocytes infiltrant la tumeur, alors que PD-L1 et PD-L2 sont exprimés à la surface des cellules cancéreuses et des cellules présentatrices d'antigènes. La liaison des ligands au récepteur PD-1 limite l'activité et la surveillance immunologique des lymphocytes T dans les tissus périphériques. En inhibant cette liaison, le pembrolizumab active les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive l'immunité anti-tumorale. Il s'administre par voie intraveineuse tous les 21 jours.

L'axitinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) associée aux récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Il s'agit d'un agent à effets ciblés, sélectif des récepteurs 1, 2 et 3 du VEGF. Il s'administre par voie orale, deux fois par jour, en continu.

Cette association est celle qui s'est avérée avoir le meilleur profil d'innocuité jusqu'à présent, en comparaison d'autres combinaisons comprenant un ITK et un anti-PD1 (Chowdhury 2017, Amin 2014, Atkins 2018).

Le pembrolizumab est notamment indiqué « en association avec l'axitinib, pour le traitement des adultes atteints d'un adénocarcinome rénal (AR) à un stade avancé ou métastatique qui n'ont jamais reçu un traitement à action générale contre un AR métastatique ». Il est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* à titre de médicament d'exception pour le traitement du cancer du mélanome et du cancer du poumon non à petites cellules. Il s'agit de la première évaluation de Keytruda^{MC} par l'INESSS pour le traitement de l'adénocarcinome rénal, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime que 1 890 nouveaux cas de cancer du rein (et du bassin du rein) auront été diagnostiqués au Québec en 2019, et que 500 décès auront été enregistrés. Le cancer du rein occupe le 9^e rang des cancers les plus diagnostiqués au Canada. Il atteint deux fois plus souvent l'homme que la femme et se présente majoritairement après 55 ans. Les facteurs de risque les mieux établis sont le tabagisme, l'obésité et l'hypertension artérielle (Capitanio 2016, Kabaria 2016). L'adénocarcinome rénal, provenant du cortex rénal, représente 80 à 90 % de l'ensemble des cancers du rein. Le type le plus commun d'adénocarcinome rénal est celui dont l'histologie est à cellules claires, qui compte pour 70 à 80 % des cas (NCCN 2019, Escudier 2019, Ljungberg 2011). L'autre sous-type, à cellules non claires, est plus rare et inclut notamment le carcinome papillaire et chromophile; les traitements sont semblables à ceux des cancers à cellules claires, bien que leur efficacité soit généralement moins bien documentée.

Ce cancer, souvent asymptomatique au diagnostic, est découvert à un stade avancé ou métastatique dans une proportion de 17 % (Société canadienne du cancer 2018). De plus, environ 20 % des patients

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

présentant un adénocarcinome rénal non métastatique et traités par néphrectomie feront face à une récurrence et à une évolution de leur maladie vers un stade métastatique (Ljungberg). Le taux de survie à 5 ans à ce stade se situe à environ 12 % (NCCN), mais le pronostic varie, entre autres, selon les critères de risque établis par l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) (Heng 2009 et 2013). Le pronostic est classifié comme étant favorable, intermédiaire ou défavorable. Cette classification a été développée et validée à partir de cohortes ayant reçu un ITK en première intention. Le traitement initial, à visée palliative, dépend du niveau de risque déterminé. Le sunitinib et le pazopanib, tous deux inscrits sur les listes des médicaments, ciblent de multiples récepteurs dont le récepteur du VEGF et peuvent être utilisés pour les patients atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé ou métastatique, peu importe le pronostic. En mai 2019, l'association ipilimumab/nivolumab a été ajoutée à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement d'un adénocarcinome rénal avancé ou métastatique présentant des facteurs de risque de pronostic intermédiaire ou défavorable ([INESSS 2018](#)); elle devient le traitement de choix pour ces patients. Ces traitements constituent les options les plus utilisées. La surveillance active demeure une option pour certains patients sélectionnés dont la maladie est peu étendue, qui sont asymptomatiques ou qui présentent certaines comorbidités limitant l'utilisation des traitements disponibles. À la progression de la maladie, les choix disponibles dépendent du traitement préalablement reçu. Ceux qui sont inscrits aux listes des médicaments sont les suivants : le nivolumab, le cabozantinib, l'axitinib et l'évérolimus.

Besoin de santé

Malgré les traitements disponibles, le risque de progression est élevé. La population à pronostic favorable n'a pas accès actuellement à un anti-PD-1 en première intention de traitement, contrairement aux patients à pronostic intermédiaire ou défavorable, pour qui l'association ipilimumab/nivolumab a démontré un avantage de survie globale en comparaison du sunitinib dans l'étude CheckMate-214 (Motzer 2018). L'objectif de l'ajout d'un nouveau traitement à l'arsenal thérapeutique en première intention est l'amélioration de la survie globale ainsi qu'un profil d'innocuité acceptable et un maintien de la qualité de vie.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude KEYNOTE-426 (Rini 2019) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte non publiée et une autre qui est publiée (Hahn 2019) ont aussi été évaluées.

L'étude KEYNOTE-426 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association pembrolizumab/axitinib à celles du sunitinib, pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique. Cette étude a été réalisée sur 861 sujets n'ayant jamais été traités à ce stade. Tous les patients avaient un cancer dont l'histologie était à cellules claires et un indice de performance de Karnofsky d'au moins 70. Parmi les critères d'exclusion, notons la présence de métastases cérébrales symptomatiques et le recours antérieur à l'immunothérapie. Les sujets pouvaient avoir reçu du sunitinib en traitement néoadjuvant ou adjuvant, à la condition qu'il y ait eu un délai minimal de 12 mois entre la fin du traitement et le début de l'étude. Les patients étaient inclus sans égard au niveau d'expression du PD-L1. Une stratification a été réalisée selon leur pronostic (favorable, intermédiaire ou défavorable, selon la classification IMDC) et la région géographique (Amérique du Nord, Europe de l'Ouest et reste du monde).

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

Le traitement à l'étude consistait en l'association du pembrolizumab à une dose de 200 mg tous les 21 jours et de l'axitinib 5 mg deux fois par jour en continu. La dose d'axitinib pouvait être ajustée à la baisse ou à la hausse jusqu'à un maximum de 10 mg deux fois par jour. Le pembrolizumab était administré sur une durée maximale de 24 mois et l'axitinib pouvait être poursuivi en monothérapie tant que la réponse persistait. Le sunitinib était administré à une dose de 50 mg quotidiennement, 28 jours par cycle de 42 jours. Des ajustements de dose à la baisse étaient prévus en cas de toxicité. Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression ou une toxicité inacceptable. Il pouvait être continué au-delà de la progression radiologique si l'investigateur le jugeait approprié.

Les coparamètres d'évaluation principaux sont la survie sans progression évaluée selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009) par un comité indépendant et la survie globale. Une correction statistique était prévue en raison des deux paramètres situés au même niveau hiérarchique, ainsi que des analyses ultérieures. Si ces derniers étaient statistiquement significatifs, la réponse tumorale objective, un paramètre d'évaluation secondaire clé, pouvait être considérée. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 12,8 mois sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux paramètres d'efficacité de l'étude KEYNOTE-426 (Rini 2019)

Paramètre évalué ^a	Pembrolizumab/ axitinib (n = 432)	Sunitinib (n = 429)	RRI (IC95 %) et valeur p
Survie médiane globale	n. a.	n. a.	0,53 (0,38 à 0,74) p < 0,0001 ^b
Survie globale estimée à 12 mois ^c	89,9 %	78,3 %	nd
Survie médiane sans progression estimée	15,1 mois	11,1 mois	0,69 (0,57 à 0,84) p < 0,001 ^d
Réponse tumorale objective ^e	59,3 %	35,7 %	p < 0,0001 ^f
Durée médiane de la réponse ^g	n. a.	15,2 mois	nd

n. a. : Non atteint; nd : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Selon le comité indépendant.

b Seuil de significativité prédéfini de 0,0001 (unilatéral) est atteint.

c Résultats exprimés en pourcentage de patients, dérivés de l'estimateur de Kaplan-Meier.

d Seuil de significativité prédéfini de 0,0013 (unilatéral) est atteint.

e Pourcentage de patients présentant une réponse complète ou partielle, déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009). Évaluée sur 256 sujets (pembrolizumab/axitinib) et 153 sujets (sunitinib).

f Seuil de significativité prédéfini de 0,025 (unilatéral) est atteint.

g Évaluée sur 256 sujets (pembrolizumab/axitinib) et 153 sujets (sunitinib) présentant une réponse complète ou partielle.

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

- Cette étude est de haut niveau de preuve, car il s'agit d'un essai de phase III, à répartition aléatoire avec comparateur actif. Il est jugé de bonne qualité méthodologique. Il inclut un nombre élevé de sujets. Les facteurs de stratifications sont pertinents. La répartition aléatoire est adéquate, la population étant comparable entre les groupes.
- Les risques de biais de sélection, de performance et d'attrition sont considérés comme faibles.
- L'étude n'a toutefois pas été menée en double insu, ce qui pourrait influencer l'évaluation de certains paramètres subjectifs, notamment l'innocuité et la qualité de vie, qui étaient évalués par

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

l'investigateur et le patient. La réponse était toutefois évaluée par un comité indépendant, ce qui limite le biais de détection. Bien qu'une étude à double insu aurait été souhaitable, les experts sont d'avis qu'elle aurait été difficile à réaliser vu les posologies et voies d'administration différentes des agents inclus dans l'étude.

- Le sunitinib est un comparateur acceptable puisqu'il est inscrit sur les listes des médicaments et qu'il est fréquemment utilisé pour le traitement de première intention des patients dont le risque est favorable. Toutefois, pour les patients à pronostic intermédiaire ou défavorable, l'association ipilimumab/nivolumab est le traitement le plus utilisé pour les patients récemment diagnostiqués.
- Les coparamètres d'évaluation sont pertinents. La survie globale constitue le paramètre le plus informatif pour évaluer l'efficacité des traitements dans le contexte étudié.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats.
- Les sujets sont d'un âge médian de 62 ans, 72,9 % sont des hommes, la répartition selon le pronostic allait comme suit : favorable 31,2 %, intermédiaire 56,2 %, défavorable 12,5 %. 45,5 % avaient été diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique et 83 % avaient eu une néphrectomie. La population est globalement représentative de la population à traiter au Québec, à l'exception du pourcentage de patients ayant subi une néphrectomie, inférieur au Québec depuis la publication de l'étude CARMENA (Méjean 2018). Cela ne devrait pas affecter les résultats.
- La réponse tumorale objective et la survie sans progression étaient évaluées selon les critères RECIST. Ceux-ci ne sont pas spécifiques à l'immunothérapie et ne tiennent donc pas compte des pseudoprogessions.
- La durée de suivi est jugée courte (12,1 mois). Il est à noter qu'elle était de 25,2 mois dans l'étude CheckMate-214 (Motzer) qui a évalué l'association ipilimumab/nivolumab à la même intention de traitement.

Cette première analyse des paramètres d'évaluation principaux était planifiée initialement comme intermédiaire. Cependant, puisque les coparamètres principaux sont statistiquement significatifs, elle devient l'analyse finale. Les résultats démontrent que l'association pembrolizumab/axitinib améliore de façon statistiquement significative la survie sans progression et la survie globale en comparaison du sunitinib. L'ampleur du gain de survie globale est jugée cliniquement importante; la diminution du risque est de 47 %. Les résultats du groupe sunitinib sont tels qu'attendus en pratique. Les résultats sur la survie globale sont toutefois immatures puisque la médiane n'est atteinte dans aucun des groupes. L'effet sur la survie globale semble relativement homogène dans la majorité des sous-groupes à l'étude. On remarque cependant que pour le sous-groupe à risque favorable, l'intervalle de confiance traverse la valeur 1 et qu'il est très large (Rapport des risques instantanés [RRI] 0,64, IC95 % 0,24 à 1,68). Cela s'explique possiblement par le petit nombre d'événements observés dans ce sous-groupe en particulier. Notons qu'il s'agit d'analyses exploratoires.

En ce qui concerne la survie sans progression, la réduction du risque est de 31 %. L'association pembrolizumab/axitinib retarde la progression de la maladie de 4 mois en comparaison du sunitinib. L'effet de la dose d'axitinib, variable dans cette étude et pouvant aller jusqu'à 10 mg deux fois par jour, n'a pas été spécifiquement évalué. On ne sait pas s'il est nécessaire d'optimiser cette dose jusqu'à ce palier. L'étude ne permet pas non plus d'isoler la contribution de chacun des médicaments inclus dans le traitement à l'étude.

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

Les principaux effets indésirables de tous grades de l'association pembrolizumab/axitinib dont la fréquence est plus élevée que ceux du sunitinib sont notamment la diarrhée (54,3 % contre 44,9 %), l'augmentation des transaminases (AST/ALT : 26,1 %/26,8 % contre 16,2 %/3,3 %), la toux (21,2 % contre 13,6 %), les arthralgies (18,2 % contre 6,1 %) et l'hyperthyroïdie (12,8 % contre 3,8 %). Par ailleurs, l'association cause moins de syndrome palmo-plantaire (28,0 % contre 40,0 %), d'inflammation des muqueuses (13,3 % contre 21,9 %), de dysgueusie (11,0 % contre 30,8 %) et d'anémie (7,9 % contre 23,5 %). Les toxicités de grade 3 ou plus et considérées comme liées au traitement sont survenues sensiblement dans la même proportion dans les deux groupes (62,9 % contre 58,1 %). Cependant, les sujets ayant cessé au moins l'un des médicaments à l'étude sont plus nombreux dans le groupe pembrolizumab/axitinib que dans le groupe sunitinib (30,5 % contre 13,9 %). Bien que la nature de certaines toxicités soit différente, le fardeau des effets indésirables est comparable. Ainsi, on ne peut accorder d'avantages ou de désavantages à l'association pembrolizumab/axitinib en comparaison du sunitinib sur cet aspect.

La qualité de vie a été évaluée à l'aide des questionnaires *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms* (FKSI-DRS) et *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-C30). Les résultats ne sont pas publiés. Globalement, il ne semble pas y avoir de différence statistiquement et cliniquement significative entre la semaine 0 et la semaine 30 pour chacun des traitements individuellement et entre eux, selon l'échelle EORTC QLQ-C30. Rappelons que cette étude est ouverte. Ainsi, il est possible qu'un biais ait été introduit dans les résultats de qualité de vie en raison du caractère subjectif de ce paramètre, ce qui en limite l'interprétation.

Comparaison indirecte

En l'absence de données comparatives avec d'autres médicaments inscrits sur les listes des médicaments que le sunitinib, le fabricant a soumis une comparaison indirecte non publiée. Celle-ci a notamment pour but de comparer l'effet de l'association pembrolizumab/axitinib à ipilimumab/nivolumab comme traitement de première intention pour l'adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé ou métastatique. Le devis de méta-analyse en réseau a été privilégié pour cette comparaison. Les paramètres évalués sont la réponse tumorale objective, la survie sans progression, la survie globale, l'arrêt des traitements en raison des effets indésirables et les toxicités de grade 3 ou plus.

Les éléments relevés lors de l'analyse de la méta-analyse sont les suivants :

- La revue de littérature systématique a été réalisée adéquatement et les études retenues sont pertinentes dans le contexte d'une méta-analyse en réseau. Cependant, pour répondre à la question d'intérêt qui est la comparaison entre pembrolizumab/axitinib et ipilimumab/nivolumab dans le sous-groupe de patient à pronostic intermédiaire ou défavorable, il aurait été souhaitable de n'inclure que les études incluant ces traitements (KEYNOTE-426 et CheckMate-214) et de procéder à un ajustement des variables influençant le pronostic ou modifiant l'effet du traitement.
- La méta-analyse en réseau comporte certaines incertitudes méthodologiques. Celles-ci proviennent en particulier des réseaux peu robustes, de l'utilisation d'un modèle à effet fixe qui présume d'un effet semblable dans toutes les études incluses pour un comparateur commun et de certaines sources d'hétérogénéité qui ont été décelées. Parmi celles-ci, notons les durées de suivi variables, la présence ou l'absence de *crossover* pouvant affecter les résultats de survie

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

globale, l'absence ou des différences dans certaines informations permettant la comparaison des populations et des incohérences relevées pour certains résultats.

Les résultats montrent qu'il n'est pas possible de distinguer l'association pembrolizumab/axitinib de l'association ipilimumab/nivolumab sur le paramètre de la survie globale. Ce constat est empreint d'incertitude en raison des limites invoquées. Il concorde toutefois avec celui de l'appréciation des résultats d'une méta-analyse en réseau publiée (Hahn). L'INESSS est d'avis qu'il n'est pas en mesure de statuer avec certitude que l'association pembrolizumab/axitinib a une efficacité similaire à celle de ipilimumab/nivolumab. Une méta-analyse en réseau demeure un substitut à une comparaison directe, nécessaire pour conclure formellement sur l'ampleur de la différence entre deux traitements.

Adénocarcinome rénal à cellules non claires

L'indication reconnue par Santé Canada ne précise pas quel sous-type histologique est visé par l'association pembrolizumab/axitinib. L'étude KEYNOTE-426 n'a inclus que des patients atteints d'adénocarcinome à cellules claires. L'étude KEYNOTE-427 (McDermott 2018 et 2019, Tykodi 2019, Lee 2019), une phase II sans bras comparateur, incluant des adénocarcinomes rénaux à cellules non claires, a évalué le pembrolizumab en monothérapie exclusivement. Les résultats sont disponibles sous forme d'abrévés. Ainsi, sur la base des données présentées, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficacité de l'association pembrolizumab/axitinib pour cette sous-population, bien qu'il reconnaisse qu'un besoin de santé non comblé important existe pour ces patients.

Perspective du patient

L'INESSS a reçu une lettre d'un patient atteint d'un adénocarcinome rénal métastatique à cellules non claires. Ce dernier vit avec la maladie depuis quelques années. Il n'a jamais reçu de traitement pharmacologique pour son cancer, car ceux disponibles sont considérés comme peu efficaces. Ce patient témoigne des conséquences, sur ses capacités fonctionnelles, des chirurgies subies pour tenter de ralentir la progression de la maladie. Sa maladie étant incurable, lui et ses proches vivent de l'anxiété. Il exprime l'importance de rendre accessibles des options de traitement pour son type de cancer.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu un courriel d'un oncologue traitant des patients atteints d'adénocarcinome rénal. Les éléments mentionnés proviennent de ce dernier, ainsi que des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Dans son courriel, l'oncologue exprime son enthousiasme pour les résultats de l'étude KEYNOTE-426, qu'il juge convaincants pour l'ensemble des pronostics. Il discute de son expérience clinique avec l'association pembrolizumab/axitinib quant à l'innocuité, qu'il juge favorable. Il mentionne également que l'indication reconnue devrait inclure tous les carcinomes rénaux (cellules claires, indifférenciées et non claires) en raison des résultats de l'étude KEYNOTE-427 et du fait que les inhibiteurs du VEGF ont déjà démontré une activité contre tous les cancers du rein.

Les cliniciens que l'INESSS a consultés jugent que le bénéfice clinique observé avec l'association pembrolizumab/axitinib est très important en comparaison du sunitinib dans l'ensemble de la population incluse dans l'étude KEYNOTE-426. Pour la population à pronostic favorable, ceux-ci estiment que l'association pembrolizumab/axitinib deviendra un nouveau standard de soin pour les patients ne

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

présentant pas de contre-indication. Pour la population à pronostic intermédiaire ou défavorable, il deviendra une option supplémentaire qui s'ajoutera à l'association ipilimumab/nivolumab. Compte tenu de l'absence de comparaisons directes permettant d'établir la supériorité de l'une ou l'autre de ces associations et vu que toutes deux ont démontré un bénéfice de survie globale comparativement au sunitinib, le choix de traitement entre elles se ferait en considérant le risque de toxicité associée à la double immunothérapie que représente l'option de l'association ipilimumab/nivolumab.

Par ailleurs, les cliniciens expriment la nécessité de revoir les indications reconnues de certains médicaments dont l'usage est réservé à la première intention, notamment le sunitinib et le pazopanib. Une préoccupation quant à l'accès à ces traitements en deuxième intention ou plus est soulevée. Leurs indications reconnues pourraient s'avérer moins pertinentes advenant l'inscription de l'association pembrolizumab/axitinib, car l'utilisation de ces médicaments en première intention serait restreinte à des patients présentant des contre-indications à l'immunothérapie. Une option a récemment été inscrite sur les listes, le cabozantinib ([INESSS 2018](#)), mais elle est plus coûteuse. L'évérolimus est une autre option possible, mais ce médicament est habituellement réservé en dernier recours en raison de son profil d'innocuité défavorable et de son efficacité moindre.

Les cliniciens consultés par l'INESSS mentionnent que les données disponibles ne permettent pas d'évaluer les bénéfices de l'association pour le traitement de l'adénocarcinome dont l'histologie est inconnue ou à cellules non claires. Par ailleurs, à la suite d'un échec à l'association pembrolizumab/axitinib, le nivolumab, présentement inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements* en deuxième intention, ne devrait pas être utilisé en raison de son mécanisme d'action identique à celui du pembrolizumab.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'association pembrolizumab/axitinib est démontrée pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé ou métastatique.

Motifs de la position unanime

- Les données évaluées proviennent d'une étude de haut niveau de preuve et de bonne qualité méthodologique.
- L'association pembrolizumab/axitinib améliore de façon cliniquement significative la survie globale et la survie sans progression des patients comparativement au sunitinib pour l'ensemble des pronostics selon la classification de l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC).
- Les avantages observés de l'association pembrolizumab/axitinib ne semblent pas se produire au pris d'une toxicité plus importante que celle du sunitinib.
- Bien qu'empreints d'incertitude, les résultats de comparaisons indirectes entre le pembrolizumab/axitinib et l'ipilimumab/nivolumab semblent montrer qu'il n'est pas possible de les distinguer, notamment pour le paramètre de la survie globale dans la population à pronostic intermédiaire ou défavorable.
- L'association pembrolizumab/axitinib représente une option supplémentaire de traitement en première intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique. Pour les patients à risque favorable, il permettrait de rendre accessible l'immunothérapie plus tôt dans

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

l'évolution de leur maladie.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 100 mg de pembrolizumab est de 4 400 \$. Le prix de vente garanti des comprimés de 1 mg et de 5 mg d'axitinib inscrits est respectivement de 18,60 \$ et de 93,00 \$. Le coût de traitement par cycle de 21 jours avec l'association, à raison de 200 mg de pembrolizumab tous les 21 jours et de 5 mg deux fois par jour d'axitinib, est de 12 706 \$. Pour une durée de traitement de 12 semaines (4 cycles de 21 jours), son coût d'acquisition cumulatif est de 50 824 \$. Ce coût est supérieur à celui du sunitinib (14 144 \$) et du pazopanib (11 560 \$), mais inférieur à celui de l'association ipilimumab/nivolumab (72 212 \$). Pour une durée de traitement d'un an, son coût cumulatif (226 104 \$) devient supérieur à celui de tous les comparateurs (50 101 à 162 561 \$). Ces coûts sont calculés pour une personne d'un poids de 70 kg et les pertes en médicament sont considérées selon leur durée de stabilité. Notons que l'association ipilimumab/nivolumab ne peut être administrée qu'aux patients ayant un risque IMDC intermédiaire ou défavorable.

Du point de vue pharmacoeconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel de l'association pembrolizumab/axitinib comparativement au sunitinib pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal, au stade avancé ou métastatique, pour la population globale de l'étude KEYNOTE-426. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la survie après la progression (SPP) de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 15 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité, d'innocuité et de durée des traitements de l'étude KEYNOTE-426 pour la comparaison avec le sunitinib. Ces données sont extrapolées sur l'horizon temporel à l'aide de différents modèles paramétriques;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie tirées de l'étude KEYNOTE-426, obtenues avec le questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D). Des décréments d'utilité sont appliqués pour tenir compte des effets indésirables associés à chaque traitement;
- est réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé et des services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, des traitements subséquents, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, ainsi que les coûts associés aux soins de fin de vie.

Pour la population globale, le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'association pembrolizumab/axitinib comparativement au sunitinib s'établit à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées par le fabricant, celui-ci pourrait varier de ■■■ à ■■■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de ■■■ %.

Le fabricant a également effectué d'autres analyses à partir du même modèle pour deux sous-populations. Pour la population à risque favorable selon la classification IMDC, une comparaison avec le pazopanib est fournie. Pour la population à risque intermédiaire ou défavorable, une comparaison avec

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

l'association ipilimumab/nivolumab est effectuée. La modélisation de l'efficacité de l'association pembrolizumab/axitinib est dérivée des données de sous-groupes de l'étude KEYNOTE-426, alors que l'efficacité et l'innocuité du pazopanib et de l'association ipilimumab/nivolumab sont estimées à partir de la méta-analyse en réseau non publiée. Des extrapolations paramétriques distinctes sont faites dans chacun de ces sous-groupes.

Selon le fabricant, dans la population à risque favorable, le RCUI par rapport au pazopanib s'établit à ■ \$/QALY gagné. Dans la population à risque intermédiaire ou défavorable, le RCUI par rapport à l'association ipilimumab/nivolumab s'établit à ■ \$/QALY gagné.

Population dont le risque IMDC est favorable (comparaison par rapport au sunitinib et au pazopanib)

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, bien que les comparateurs soient jugés différents en fonction du risque IMDC des patients, les analyses de sous-groupe de l'étude KEYNOTE-426 étaient de nature exploratoire. Conséquemment, l'INESSS retient les résultats observés dans la population globale concernant la comparaison avec le sunitinib. Par ailleurs, il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et a apporté notamment les modifications suivantes :

- **Survie globale :** Les extrapolations paramétriques retenues par le fabricant sont jugées optimistes par les experts consultés en ce qui concerne l'avantage à long terme de l'association pembrolizumab/axitinib par rapport au sunitinib. Les extrapolations sélectionnées pour chacun des comparateurs génèrent un taux de survie à 10 ans de ■ % pour le pembrolizumab/axitinib et de ■ % pour le sunitinib, correspondant à un gain sur la survie médiane globale de ■ ans en faveur de l'association pembrolizumab/axitinib. L'INESSS a retenu des extrapolations plus conservatrices pour chacune des interventions. Celles-ci ont pour effet de générer un taux de survie à 10 ans de 17 % pour l'association pembrolizumab/axitinib et de 7 % pour l'association sunitinib. Le gain de survie médiane globale devient alors de 1,6 an.
- **Horizon temporel :** Une incertitude demeure quant à l'amplitude des bénéfices de survie globale à très long terme en faveur de l'association pembrolizumab/axitinib. Pour pallier cette incertitude et l'impossibilité de corroborer avec des données probantes l'avantage de survie à 10 ans, un horizon temporel plus court de 10 ans est exploré en analyse de sensibilité.
- **Valeurs d'utilité :** Le fabricant dérive ces valeurs à partir d'une mesure des préférences tirées de la méthode du *time to death*. Celle-ci attribue des valeurs d'utilité qui dépendent du temps restant à vivre au patient à tout moment de la modélisation. Cette approche admet implicitement que les patients se maintiennent dans un état de santé associé à une même valeur d'utilité jusqu'à la dernière année précédant le décès, et ce, indépendamment de la progression du cancer. Bien que le fabricant ait mesuré dans l'étude KEYNOTE-426 des valeurs d'utilité basées sur cette méthode de catégorisation, l'INESSS ne les retient pas. Il estime ces valeurs élevées, ce qui est corroboré par la revue des écrits scientifiques portant sur la population générale (Guertin 2018). Par conséquent, il retient plutôt des valeurs spécifiques aux états de santé, ces dernières étant comparables à celles retenues lors des évaluations antérieures pour la même condition.
- **Traitements subséquents :** La répartition, estimée par le fabricant, des traitements utilisés subséquemment à l'association pembrolizumab/axitinib et au sunitinib est appuyée par celle observée dans l'étude KEYNOTE-426. Compte tenu du fait que plusieurs de ces traitements ne sont pas remboursés au Québec ou ne correspondent pas à la pratique selon les experts consultés, l'INESSS retient uniquement des traitements subséquents couverts par les indications

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

de paiement en vigueur, tout en étant conscient que cela pourrait ne pas corrélérer parfaitement avec les résultats observés dans l'étude clinique. Conséquemment, après un traitement au sunitinib, l'INESSS suppose un usage majoritaire du nivolumab.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'association pembrolizumab/axitinib au sunitinib pour le traitement de première intention d'un patient à risque favorable (IMDC) atteint d'un adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique

Perspective MSSS	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie globale	1,50	1,23	218 171	176 801
2. Horizon temporel	1,60	1,33	216 093	162 259
3. Valeurs d'utilité	2,22	1,51	225 239	149 191
4. Traitements subséquents	2,22	1,84	248 195	134 970
SCÉNARIO DE BASE				
1+3+4	1,50	1,05	198 998	189 020
BORNE INFÉRIEURE				
1	1,49	1,23	218 171	176 801
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3	1,23	0,87	213 423	245 433
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit $\leq 50\,000$ \$/QALY gagné et de 6 % qu'il soit $\leq 100\,000$ \$/QALY gagné.			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; IMDC : Classification de l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

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

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI le plus vraisemblable comparativement au sunitinib serait de 189 020 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, il pourrait varier de 176 801 à 245 433 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 6 %. Compte tenu de l'efficacité et de l'innocuité vraisemblablement semblables du sunitinib et du pazopanib, et du coût inférieur à ce dernier, le RCUI de l'association pembrolizumab/axitinib serait plus élevé que celui du pazopanib (192 566 \$/QALY gagné).

Population dont le risque IMDC est intermédiaire ou défavorable (comparaison par rapport à l'association ipilimumab/nivolumab)

Les patients à pronostic intermédiaire ou défavorable représentent approximativement 70 % des cas d'adénocarcinome rénal au stade au stade avancé ou métastatique. L'INESSS a tenté d'estimer le RCUI de l'association pembrolizumab/axitinib par rapport à l'association ipilimumab/nivolumab. Cette analyse se base sur les constats généraux de la méta-analyse en réseau de Hahn et de celle soumise par le fabricant. Selon celles-ci, l'efficacité entre les deux associations à base d'immunothérapie ne se distinguerait pas. En ce qui concerne l'innocuité comparative, l'association ipilimumab/nivolumab

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

occasionne moins d'effets indésirables de grade 3, mais elle est associée à un nombre plus élevé d'arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables.

Compte tenu des limites des méta-analyses en réseau précitées qui documentent cette comparaison, l'INESSS ne peut pas apprécier adéquatement l'efficacité de l'association pembrolizumab/axitinib dans cette sous-population. Toutefois, il a effectué une analyse exploratoire par rapport à l'association ipilimumab/nivolumab, comportant des hypothèses différentes de celles du fabricant. Le résultat de l'analyse suivante constitue une mesure imparfaite de son efficacité.

L'INESSS a appliqué les mêmes hypothèses que celles précédemment exposées et a supposé que l'efficacité de l'association pembrolizumab/axitinib, concernant la survie sans progression et de la survie globale, serait semblable à celle de ipilimumab/nivolumab. La durée moyenne de traitement au nivolumab a été considérée comme semblable à celle du traitement à l'axitinib. Compte tenu de la plus grande incertitude associée à ces résultats, l'horizon temporel a été réduit à 10 ans. Le cabozantinib a été considéré comme un traitement subséquent possible suivant la progression sous l'association pembrolizumab/axitinib. Compte tenu des critères de remboursement en vigueur, les meilleurs soins de soutien constituent le principal traitement subséquent modélisé à la suite de la progression sous l'association ipilimumab/nivolumab.

Comme attendu, cette analyse exploratoire indique que la différence entre ces traitements en termes de QALY gagnés tend vers 0, avec une infime différence notée en défaveur du pembrolizumab/axitinib. Ce différentiel n'est pas considéré comme un désavantage franc de l'association, compte tenu de sa très faible ampleur. Le coût total moyen, pour le système de santé, de la prise en charge d'un patient traité par l'association du pembrolizumab/axitinib serait d'environ 409 800 \$, alors qu'il serait d'environ 301 700 \$ dans le cas d'un traitement par l'association ipilimumab/nivolumab. Cela fait que, pour des bénéfices de santé vraisemblablement similaires, le coût moyen par patient est plus élevé d'environ 108 100 \$ dans le cas de l'utilisation de l'association pembrolizumab/axitinib.

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)

Bien que l'expression du PD-L1 ait été mesurée dans l'étude KEYNOTE-026, il n'était pas un critère d'inclusion de l'étude. De plus, aucun signal ne permet de distinguer formellement une différence d'effet selon le niveau d'expression. En pratique clinique, ce test n'est pas réalisé sur les personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal. Il n'est pas attendu que la présente évaluation modifierait la situation qui prévaut actuellement.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement de l'association pembrolizumab/axitinib pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal, au stade avancé ou métastatique, est soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nouveaux cas de cancer du rein au Québec en 2017 ^a	1 726	s. o.
Proportion d'adénocarcinome rénal ^b	■ %	s. o.
Nombre de nouveaux patients diagnostiqués au stade avancé (%)	■ (■ %)	s. o.
Patients traités au stade IV diagnostiqués <i>de novo</i>	■ %	s. o.
Taux de couverture des patients par la RAMQ	■ %	59 %
Nombre estimé de patients traités (sur 3 ans)	■, ■ et ■	336, 347 et 359 ^c
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'association pembrolizumab/axitinib (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	20 %, 53 % et 58 %
Provenance des parts de marché globales ^d		
Ipilimumab/nivolumab	■ %	53,2 %
Sunitinib	■ %	23,4 %
Pazopanib	■ %	23,4 %
Médicaments d'essais cliniques	■ %	s. o.
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Poids corporel	≈ ■ kg	70 kg
Durée moyenne de traitement (semaines) ^e		
Pembrolizumab/axitinib	■	61/75
Ipilimumab/nivolumab	■	75/4
Sunitinib	■	59
Pazopanib	■	59
Principal traitement subséquent		
Pembrolizumab/axitinib	Cabozantinib	Cabozantinib
Ipilimumab/nivolumab	Cabozantinib	MSS
Sunitinib et pazopanib	Nivolumab	Nivolumab
Coût de traitement moyen par patient (sur 3 ans) ^e		
Pembrolizumab/axitinib	■ \$	271 147 \$
Nivolumab/ipilimumab	■ \$	194 519 \$
Sunitinib	■ \$	58 715 \$
Pazopanib	■ \$	54 436 \$

IMDC : Classification de l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*; MSS : Meilleurs soins de soutien; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; s. o. : Sans objet.

- a Ce nombre tient compte d'une proportion de patients aiguillés vers un spécialiste de ■ % et d'un taux de traitement de ■ %.
- b Il est estimé que ■ % et ■ % des patients sont respectivement à risque intermédiaire/défavorable et favorable (selon la classification IMDC).
- c Ce nombre de personnes à traiter est estimé à partir des statistiques de facturation de la RAMQ.
- d La provenance des parts de marché est estimée en fonction de la répartition des patients à risque intermédiaire/défavorable et favorable (selon la classification IMDC), des parts de marché des comparateurs dans chacun de ces sous-groupes et du déplacement relatif de ces derniers par l'association pembrolizumab/axitinib. Seuls les comparateurs principaux sont présentés.
- e Ces résultats ont été calculés par l'INESSS à partir du chiffré de l'analyse d'impact budgétaire soumis par le fabricant.

Selon le fabricant, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements, celui-ci permettant le traitement de ■ patients.

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

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois apporté certaines modifications et celles qui ont le plus d'effet sur les résultats sont les suivantes :

- Population admissible au traitement : L'analyse du fabricant, conformément à sa demande de remboursement, tient compte des adénocarcinomes rénaux à cellules claires et à cellules non claires. L'INESSS considère que les données soumises s'appliquent seulement aux adénocarcinomes à cellules claires. Son analyse porte donc sur cette population uniquement. De plus, le fabricant utilise une approche épidémiologique pour estimer le nombre de patients admissibles. L'INESSS retient plutôt les estimations antérieures considérées dans l'évaluation de l'association ipilimumab/nivolumab ([INESSS 2018](#)), basées sur les données de facturation de la RAMQ pour le sunitinib et le pazopanib. En ajoutant les données selon des projections similaires, l'INESSS estime un nombre inférieur à celui obtenu par le fabricant. Cette modification diminue les coûts.
- Parts de marché de pembrolizumab/axitinib : Les experts consultés considèrent que, à trois ans, 80 % des patients à risque favorable (classification de l'IMDC) seraient traités par l'association pembrolizumab/axitinib, les patients résiduels étant traités à part égale par le sunitinib et le pazopanib. En ce qui concerne les patients à risque intermédiaire ou défavorable (classification de l'IMDC), il est attendu que 60 % des patients qui auraient été traités par ipilimumab/nivolumab recevraient plutôt d'ici trois ans l'association pembrolizumab/axitinib. La prise en considération de ce taux de déplacement attendu fait que les parts de marché ont été revues, ce qui a un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Durées de traitement : Les durées de traitement s'appuient sur les courbes de Kaplan-Meier dérivées de l'étude KEYNOTE-426 ainsi que sur la méta-analyse en réseau du fabricant. Ces courbes sont peu étayées dans le modèle d'impact budgétaire. L'INESSS a modifié la courbe de durée de traitement de l'association ipilimumab/nivolumab de façon à ce qu'elle corresponde à celle de l'axitinib. La courbe de durée de traitement du pazopanib a été modifiée pour correspondre à la durée de traitement du sunitinib. Ces modifications ont un effet à la baisse sur l'impact budgétaire.
- Principal traitement subséquent : En concordance avec l'analyse pharmacoéconomique, les traitements subséquents ont été ajustés pour refléter la pratique clinique attendue. Les taux de traitement de deuxième ligne pour chaque comparateur sont dérivés d'étude clinique. Ces modifications ont un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Amorce des traitements subséquents : Le moment où les traitements subséquents sont commencés est déterminé à partir d'extrapolations des courbes de survie sans progression de l'étude KEYNOTE-426 et de la méta-analyse en réseau. Ces extrapolations tiennent compte de l'avantage de l'association pembrolizumab/axitinib sur le retardement des traitements subséquents comparativement au sunitinib, au pazopanib et à l'association ipilimumab/nivolumab. Or, les traitements s'appuient sur les données de survie sans progression de l'étude KEYNOTE-426, à laquelle une distribution exponentielle a été appliquée à la période d'extrapolation. L'INESSS accepte cette extrapolation, mais utilise des courbes différentes pour les comparateurs. La survie sans progression de l'association ipilimumab/nivolumab a été considérée comme identique à celle de l'association pembrolizumab/axitinib. La survie sans progression du pazopanib a été considérée comme identique à celle du sunitinib. Ces modifications ont un effet à la hausse sur 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).

L'analyse de l'INESSS comporte toutefois certaines limites. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Nombre de patients admissibles : L'estimation du nombre de patients admissibles selon la méthode qu'il emploie se base sur les statistiques de facturation de la RAMQ pour le remboursement du pazopanib et du sunitinib. Or, les indications de paiements pour ces traitements concernent exclusivement les cas métastatiques, ce qui, techniquement, exclut les cas avancés. Cette limite de l'approche retenue aurait donc pour effet de sous-estimer le nombre de patients admissibles.
- Couverture de l'axitinib à l'arrêt du pembrolizumab : Le pembrolizumab pouvant être donné sur une durée maximale de deux ans, l'INESSS interprète que les établissements de santé seraient tenus de couvrir l'axitinib durant cette période, même en cas d'interruption temporaire pour des raisons de toxicité. Toutefois, au-delà de deux ans, la couverture de l'axitinib incomberait au Régime général d'assurance médicaments (RGAM). Ceci signifie qu'une certaine proportion des patients prenant toujours l'axitinib seraient alors pris en charge par leur régime d'assurance (public ou privé). Ceci n'a pas été pris en considération dans l'impact budgétaire et aurait un effet marginal à la baisse.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication à Keytruda^{MC} en association avec Inlyta^{MC} à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	4 234 304 \$	23 785 760 \$	43 999 011 \$	72 019 075 \$
Nombre de personnes	67	185	208	460 ^a
IMPACT NET				
RAMQ ^b	-203 964 \$	-603 241 \$	-69 432 \$	-876 637 \$
Établissements	2 320 271 \$	14 271 200 \$	27 228 520 \$	43 819 991 \$
Total	2 116 308 \$	13 667 959 \$	27 159 088 \$	42 943 355 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			30 706 787 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			55 370 036 \$

- a Ce nombre total représente le nombre de patients distincts qui amorceront un traitement au courant des trois années. Il ne tient pas compte des patients qui prendront le traitement durant plus d'une année.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations tiennent compte des parts de marché du pembrolizumab/axitinib suivant une croissance plus lente des prises de parts (4 %, 45 % et 58 %).
- d Les estimations tiennent compte des parts de marché du pembrolizumab/axitinib suivant une croissance plus rapide des prises de parts (40 %, 57 % et 58 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 43,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé, alors que des économies de 0,9 M\$ seraient observées sur celui de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab en association avec l'axitinib. Globalement, l'impact budgétaire net sur le système de santé serait de 42,9 M\$ sur trois ans; ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 460 patients seraient traités au cours de ces années.

Cet impact budgétaire net prend en compte l'application par les établissements de santé de la Circulaire du ministère de la Santé et des Services sociaux prévoyant leurs responsabilités concernant le remboursement de la chimiothérapie contre le cancer. De fait, sur la période au cours de laquelle le

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

pembrolizumab est administré en établissement, ces derniers ont la responsabilité de fournir l'axitinib sans frais aux patients (Circulaire 2000-028).

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

L'ajout d'une indication reconnue au pembrolizumab en association avec l'axitinib, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à environ 14,3 M\$ pour le traitement d'environ 153 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication au pembrolizumab. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire; l'ajout de nouvelles indications à des médicaments coûteux à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose donc un fardeau économique croissant.

Coût d'opportunité lié à l'inscription de l'association pembrolizumab/axitinib – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens d'au plus 14 314 452 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de première ligne de l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique	93 559 \$ en coût additionnel moyen par patient	153 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	172 463 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	192 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	191 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	59 396 jours

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue au pembrolizumab, en association avec l'axitinib, sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé ou métastatique.

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

Motifs de la position unanime

- Comparativement au sunitinib, l'association pembrolizumab/axitinib améliore de façon cliniquement significative la survie globale et la survie sans progression de l'ensemble des patients avec un adénocarcinome rénal à cellules claires, et ce, quel que soit le pronostic.
- Les avantages de l'association pembrolizumab/axitinib ne semblent pas se produire au prix d'une toxicité plus importante qu'avec le sunitinib.

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

- L'association représente une option thérapeutique supplémentaire en première intention de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique.
- Dans la sous-population dont le risque est favorable selon la classification de l'*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC), les constats au sujet de la différence des coûts et des effets comparativement au sunitinib et au pazopanib font que l'association pembrolizumab/axitinib est jugée inefficace.
- Dans la sous-population dont le risque est défavorable/intermédiaire selon la classification de l'IMDC, l'INESSS n'a pas été en mesure d'évaluer l'efficacité par rapport à l'association ipilimumab/nivolumab, la principale option utilisée. Le coût moyen de traitement de l'association pembrolizumab/axitinib serait toutefois plus élevé (36 %).
- Il s'agit d'un médicament coûteux dont l'usage engendrerait des coûts supplémentaires de 42,9 M\$ pour le système de santé québécois au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du pembrolizumab, en association avec l'axitinib, pour le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires au stade avancé ou métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage était encadré par une indication de paiement, si une indication reconnue était ajoutée à l'axitinib et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- À chaque baisse de prix de 1 % du pembrolizumab, le ratio coût-utilité incrémental relativement au sunitinib diminue de 1 628 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur trois ans est réduit de 506 541 \$.
- L'analyse d'impact budgétaire du présent avis repose sur le prix de vente soumis par le fabricant pour le pembrolizumab ainsi que sur le prix de vente de ses comparateurs et ne tient pas compte des ententes d'inscription confidentielles.

Inlyta^{MC}

L'INESSS recommande l'ajout d'une indication reconnue à Keytruda^{MC}, en association avec Inlyta^{MC}, pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique. Advenant une entente d'inscription pour Keytruda^{MC}, pour cette indication, une indication reconnue devrait être ajoutée à Inlyta^{MC} sur les listes des médicaments. En vertu de la « Circulaire portant sur les responsabilités des établissements de santé en regard de la chimiothérapie contre le cancer » publiée le 26 juin 2000, les établissements sont tenus de fournir l'axitinib tant que le traitement au pembrolizumab est actif, et ce, même, si ce dernier est temporairement cessé pour des raisons d'innocuité. Toutefois, lorsque le pembrolizumab est définitivement cessé en raison d'une intolérance sérieuse ou d'une durée de traitement dépassant 24 mois, le remboursement de l'axitinib est la responsabilité de la RAMQ. Les indications reconnues proposées sont les suivantes :

Liste des médicaments – Établissements :

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résécable ou métastatique, selon l'indication reconnue pour le pembrolizumab.

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

Liste des médicaments :

- ♦ en monothérapie, pour la poursuite du traitement d'un adénocarcinome rénal au stade localement avancé non résécable ou métastatique, chez les personnes ayant reçu un traitement associant le pembrolizumab et l'axitinib en milieu hospitalier durant 24 mois ou dont le pembrolizumab a dû être cessé en raison d'une intolérance sérieuse.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Opdivo^{MC}

L'INESSS recommande à la ministre de modifier l'indication reconnue d'Opdivo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique. L'indication reconnue deviendrait la suivante :

- ♦ en monothérapie, pour le traitement de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique caractérisé par la présence de cellules claires, chez les personnes :
 - dont le cancer a progressé malgré l'administration d'au moins un traitement anti-angiogénique, et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Il est à noter que le nivolumab n'est pas autorisé à la suite de l'échec d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1, si celui-ci a été administré pour le traitement de l'adénocarcinome rénal.

L'analyse d'impact budgétaire actuelle prévoit que le nivolumab ne pourrait pas être administré suivant l'usage du pembrolizumab. Ainsi, cette proposition de modification du critère se reflète dans les analyses présentées.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amin A, Plimack ER, Infante JR, et coll.** Nivolumab (anti-PD-1;BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2014;32(15_suppl):5010.
- **Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, et coll.** Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. Lancet Oncol 2018;19(3):405-15.
- **Capitanio U, Montorsi F.** Renal cancer. Lancet 2016;387(10021):894-906.

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

- **Chowdhury S, McDermott DF, Voss MH et coll.** A phase I/II study to assess the safety and efficacy of pazopanib (PAZ) and pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol 2017;35(15_suppl):4506.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Rapport spécial de 2018 sur l'incidence du cancer selon le stade, Société canadienne du cancer, Editor 2018: Toronto, ON. p. 54 p.
- **Comité directeur des statistiques sur le cancer de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2019.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;228–47.
- **Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et coll.** Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v58-v68.
- **Guertin JR, Feeny D, Tarride JE.** Age- and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013–2014 Canadian Community Health Survey. CMAJ 2018;190(6):e155-61.
- **Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, et coll.** First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol Oncol 2019;2(6):708-15.
- **Heng DY, Wanling X, Regan MM, et coll.** External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol 2013;14(2):141-8.
- **Heng DY, Wanling X, Regan MM, et coll.** Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol 2009;27(34):5794-9.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Cabometyx^{MC} – Cancer du rein. Québec. QC : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2018/Cabometyx_2018_10.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Opdivo^{MC} et Yervoy^{MC} – Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique. Québec. QC : INESSS; 2018. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2018/Opdivo_Yervoy_2018_10.pdf
- **Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK.** Renal cell carcinoma: links and risks. Int J Nephrol Renovasc Dis 2016;9:45-52.
- **Lee JL, Zibro M, Gafanov R, et coll.** KEYNOTE-427 cohort B: first-line pembrolizumab monotherapy in advanced non-clear cell renal cell carcinoma. Affiche présentée à ASCO 2019, Chicago.
- **Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, et coll.** The epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol 2011;60(4):615-21.
- **McDermott DF, Lee JL, Szczylik C, et coll.** Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal carcinoma : results from cohort A of KEYNOTE-427. Présentation orale à ASCO 2018, Chicago.
- **McDermott DF, Lee JL, Ziobro M, et coll.** First-line pembrolizumab monotherapy for advanced non-clear cell renal carcinoma : results from KEYNOTE-427 cohort B. Présentation orale à ASCO GU 2019, San Francisco.
- **Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et coll.** Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;379(5):417-27.
- **Merck Canada Inc.** Monographie de Keytruda^{MC}. 13 décembre 2019, 135p.
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).** Responsabilités des établissements en regard de la chimiothérapie contre le cancer, Circulaire 2000-028, 2000, 4 p.
- **Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et coll.** Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378(14):1277-90.
- **National comprehensive cancer network (NCCN).** Kidney cancer version 2.2020 Clinical practice guidelines in oncology, 2019: Fort Washington, Penesylvanie.
- **Rini BI, Plimack ER, Stus V, et coll.** Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019; 380:1116-27.

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

- **Tykodi SS, Donskov F, Lee JL, et coll.** First-line pembrolizumab monotherapy in advanced clear cell renal cell carcinoma; updated results for KEYNOTE-427 cohort A. Affiche présentée à ASCO 2019, Chicago.

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

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

LIBTAYO^{MC} – Carcinome épidermoïde cutané

Avis transmis à la ministre en février 2020

Marque de commerce : Libtayo

Dénomination commune : Cémipлимab

Fabricant : Sanofi

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 50 mg/ml (5 ml et 7 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Libtayo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements*, pour le traitement du carcinome épidermoïde cutané (CEC), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue

- ◆ en monothérapie, pour le traitement d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé chez les personnes qui ne sont pas admissibles à la chirurgie ni à la radiothérapie curatives et qui présentent un statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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

Il est à noter que le cémipлимab n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un anticorps ciblant le PD1 ou le PD-L1 si celui-ci a été administré pour le traitement du carcinome épidermoïde cutané.

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des

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

hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le cémipimab est un anticorps monoclonal humanisé à haute affinité, dirigé contre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1). Les cellules tumorales peuvent échapper au système immunitaire par l'inhibition de l'activation des lymphocytes T. L'interaction entre le récepteur PD-1, exprimé sur les lymphocytes, et ses ligands (PD-L1 et 2), exprimés par les cellules tumorales, inhibe l'activité et la surveillance immunologique des lymphocytes T dans les tissus périphériques. Ainsi, en se liant au PD-1, le cémipimab inhibe l'interaction entre PD-1 et PD-L1/2, ce qui permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et la réactivation de l'immunité anti-tumorale.

Le cémipimab est indiqué pour « le traitement des adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas admissibles à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie curatives ». L'avis de conformité émis par Santé Canada est conditionnel, notamment, à l'obtention de l'analyse finale de l'étude de phase II (1540). Il s'agit de la première évaluation de Libtayo^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La Société canadienne du cancer estime que 78 300 nouveaux cas de cancer de la peau, autres que le mélanome, auraient été diagnostiqués au Canada en 2015 et que 500 décès attribuables à ces cancers auraient été enregistrés. Hormis le mélanome, les cancers de la peau représentent les cancers les plus diagnostiqués, avec environ 40 % des nouveaux cas de cancer au Canada. Leur taux d'incidence serait en augmentation depuis les années 1960 au Canada et dans le monde entier, principalement dans la population caucasienne. Les CEC ou les carcinomes spinocellulaires représentent environ 20 % des cancers de la peau autres que le mélanome. Il est estimé que le taux d'incidence du CEC serait de 39,6 pour 100 000 personnes au Canada, ce qui le place au deuxième rang des cancers de la peau diagnostiqués, après le carcinome basocellulaire. Le CEC serait responsable de la majorité des décès liés aux cancers de la peau hors mélanome, avec une survie relative à cinq ans d'environ 95 % (tous stades confondus).

Les CEC atteignent habituellement le cou et la tête, soit dans 70 à 90 % des cas. Les facteurs de risque associés à ce cancer sont l'exposition au soleil (rayons ultraviolets), le vieillissement, l'immunosuppression et certaines infections. La majorité des CEC sont diagnostiqués à un stade précoce et peuvent être traités efficacement par chirurgie. Cette maladie est donc généralement curable. Les personnes atteintes d'un CEC métastatique ou localement avancé et non admissibles à une chirurgie ou une radiothérapie curative, soit un faible pourcentage de patients, sont toutefois confrontés à un mauvais pronostic, avec un taux de survie à cinq ans d'environ 11 %. Ces patients sont majoritairement âgés et une chirurgie entraînerait une importante morbidité chez ces personnes. Il est à noter que le risque de développer un CEC chez les patients qui ont reçu une transplantation est augmenté de 40 à 250 fois par rapport à la population générale. Entre 5 et 23 % des patients atteints d'un CEC métastatique sont immunosupprimés (Genders 2018).

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

Aux patients présentant une maladie métastatique ou localement avancée non résécable, une chimiothérapie systémique à base de platine en association avec le 5-Fluorouracile (5-FU) et une thérapie se liant au récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) peuvent être administrées. Ces traitements n'ont toutefois jamais fait l'objet d'une évaluation et ne sont pas inscrits pour le traitement du CEC localement avancé ou métastatique.

Besoin de santé

Actuellement, il n'existe pas de thérapie standard pour le traitement du CEC localement avancé ou métastatique, en raison du faible niveau de preuve des études évaluant les chimiothérapies et les thérapies anti-EGFR. La chimiothérapie à base de platine permet d'obtenir rapidement un pourcentage de réponse objective élevé, mais la durée de cette réponse est généralement courte. De plus, elle est accompagnée d'effets indésirables non négligeables tels que la néphrotoxicité, la toxicité de la moelle osseuse et l'ototoxicité. En raison du profil d'innocuité ainsi que de l'âge avancé des personnes atteintes d'un CEC localement avancé ou métastatique, peu de patients peuvent recevoir ce type de chimiothérapie. Quant aux thérapies ciblées visant l'EGFR, ces molécules sont très rarement utilisées en monothérapie. En effet, les traitements anti-EGFR sont généralement associés à la radiothérapie ou la chimiothérapie pour augmenter leur efficacité. Certains patients très âgés ou avec des comorbidités importantes ne peuvent recevoir que les meilleurs soins de soutien. Il existe donc un besoin important de rendre disponibles des traitements pouvant augmenter la survie, qui sont bien tolérés et qui améliorent la qualité de vie des patients ayant un CEC métastatique ou localement avancé et n'étant pas admissibles à une chirurgie ou une radiothérapie curative.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, la publication de Midgen (2018), complétée par deux présentations orales effectuées au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (Guminski 2019, Midgen 2019), et une comparaison indirecte par appariement non publiée, sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

La publication de Midgen (2018) avait pour but de rapporter les résultats de la phase I (1423) des cohortes d'expansion des patients atteints d'un CEC localement avancé ou métastatique ainsi que ceux de l'analyse primaire de la phase II (1540) de la cohorte de sujets atteints d'un CEC métastatique.

L'étude 1423 est un essai de phase I à devis ouvert et non comparatif. Les cohortes d'intérêt sont celles d'expansion portant sur 16 patients atteints d'un CEC métastatique et 10 patients ayant un CEC localement avancé. Pour être inclus dans l'étude, ces patients devaient avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et ceux atteints d'un CEC localement avancé ne devaient pas être admissibles à une chirurgie curative. Le cémiplimab était administré par voie intraveineuse à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 48 semaines. Le traitement était cessé à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le paramètre d'évaluation principal est l'évaluation de l'innocuité. Aucun test d'hypothèse formel n'a été effectué.

L'étude 1540 est un essai de phase II à devis ouvert et non comparatif. Cet essai comprend trois groupes; seuls les résultats du groupe 1, comprenant 59 patients atteints d'un CEC métastatique, ont été présentés dans la publication de Midgen (2018). Pour être inclus dans l'étude, ces patients devaient avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Ceux-ci ont reçu le cémiplimab par voie

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

intraveineuse à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 96 semaines. Le traitement était cessé à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Il est à noter que les patients qui ont eu une réponse complète après un minimum de 48 semaines de traitement pouvaient cesser le cémiplimab. Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse objective évalué par un comité indépendant. En l'absence de comparateur, les investigateurs ont déterminé un seuil de signification clinique pour le taux de réponse de 15 % pour les patients atteints d'un CEC métastatique.

Les principaux résultats obtenus dans les études de phase I et II, après un suivi médian de 11 mois et 7,9 mois respectivement, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats des études de phase I et du groupe 1 de la phase II (Midgen 2018)

Paramètre d'efficacité	Phase I n = 26	Phase II n = 59
Taux de réponse objective ^a	50 %	47 %
Réponse complète	0 %	7 %
Réponse partielle	50 %	41 %
Contrôle durable de la maladie ^b	65 %	61 %
Temps médian avant une réponse complète ou partielle	2,3 mois	1,9 mois
Survie sans événement estimée à 12 mois ^c	s. o.	53 %
Survie globale estimée à 12 mois ^c	s. o.	80,6 %

s. o. : Sans objet.

a Pourcentage de patients ayant une réponse tumorale complète ou partielle selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009). Un critère composite ou clinique a été utilisé chez les patients qui avaient des lésions externes visibles.

b Pourcentage de patients ayant eu une réponse complète ou partielle et qui n'ont pas progressé après 105 jours.

c Résultats estimés à partir de l'estimation de Kaplan-Meier.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de la publication de Midgen (2018) sont les suivants :

- L'étude est d'un faible niveau de preuve, en raison du devis et de l'absence de groupe comparateur. Toutefois, le niveau de preuve des études appuyant la pratique actuelle d'administrer certaines chimiothérapies pour traiter le CEC localement avancé ou métastatique est généralement faible.
- Les comparateurs jugés intéressants auraient été une chimiothérapie à base de platine ou les meilleurs soins de santé. Toutefois, en absence de thérapie standard à ce stade de la maladie, les experts consultés mentionnent qu'il est difficile de déterminer le comparateur le plus pertinent.
- Le paramètre principal d'évaluation de la publication de Midgen (2018) est jugé acceptable dans le contexte du CEC puisque, pour ces cas précis, le but est de diminuer rapidement la morbidité de la maladie. Toutefois, le paramètre jugé le plus intéressant est la survie globale. Il est à noter qu'aucune donnée dans la littérature scientifique n'appuie un lien entre le taux de réponse et la survie globale en CEC.
- En ce qui a trait au plan statistique, les experts consultés notent qu'il est difficile d'évaluer la justesse du seuil préétabli de l'étude de phase II déterminant la signification clinique pour le taux de réponse, car il n'existe pas de traitement standard pour des patients à qui aucun traitement adéquat ne peut être offert.

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

- Puisqu'aucun ajustement pour la multiplicité des analyses n'a été effectué pour les paramètres secondaires, ils sont considérés comme exploratoires.
- Il est à noter que la portée de l'étude de phase I est limitée en raison du devis de cet essai et de l'absence de test d'hypothèse, et que le paramètre principal est l'évaluation de l'innocuité.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian de 72 ans, dont la majorité était âgée de 65 ans ou plus, et plus de 80 % étaient des hommes. Les sujets avaient majoritairement un statut de performance selon l'ECOG de 1 et présentaient un CEC au niveau du cou ou de la tête. Pour l'essai de phase II, 37,3 % des sujets avaient eu une seule thérapie antérieure et 18,7 % avaient reçu deux traitements ou plus. Les traitements reçus sont notamment un anticorps monoclonal, une platine et une taxane. Il est à noter que 84,7 % des patients avaient été traités par radiothérapie. Pour ces derniers, une progression de la maladie après la radiothérapie devait être confirmée.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- En ce qui a trait aux durées de traitement permises dans les études, celles de l'essai de la phase I et du groupe 1 de la phase II sont très différentes, soit un maximum de 48 et 96 semaines, respectivement. Cela constitue une limite importante des études, car cela a pu avoir eu un impact sur les résultats observés. Pour la publication de Midgen, une durée médiane d'exposition au cémiplimab pour l'essai de phase I de 36 semaines est observée. Environ le tiers des patients (34,6 %) ont complété les 48 semaines de traitement ou plus. Un seul patient prenait encore le cémiplimab au moment de la présente analyse. Pour l'étude de phase II, la durée médiane d'exposition au cémiplimab est de 32,7 semaines. Il est à noter que 27,1 % des patients ont reçu 48 semaines de traitement ou plus.

Les résultats montrent que le taux de réponse objective est d'environ 50 % dans les deux études, ce qui est jugé important. Aucune réponse complète n'a été observée dans l'étude de phase I, tandis que 7 % des patients de l'essai de phase II ont obtenu une telle réponse. Le temps médian avant une première réponse est d'environ deux mois. Les réponses obtenues semblent soutenues, avec un contrôle de la maladie après 105 jours chez environ 60 % des patients. Les survies médianes sans progression et globales n'ont pas été atteintes; les résultats estimés à 12 mois sont respectivement de 53 % et 80,6 %. Ces paramètres sont toutefois exploratoires. Bien que tous les résultats obtenus soient intéressants, en absence de comparateur, en raison du caractère exploratoire de certaines analyses ainsi que du faible nombre de patients, il est impossible de connaître l'ampleur différentielle réelle de ceux-ci par rapport à ceux d'autres thérapies administrées à ce stade de la maladie.

En ce qui a trait à l'innocuité observée dans l'étude de phase II, les effets indésirables liés au traitement de grade 3 ou plus sont survenus chez 42 % des patients. Les principaux sont la pneumonite (3 %), la diarrhée (2 %), la fatigue (2 %), la constipation (2 %) et l'anémie (2 %). Il y a eu trois décès liés aux effets indésirables du cémiplimab, soient des complications dues à une pneumonie, une hypercalcémie avec thrombose veineuse profonde et un décès de cause inconnue. L'arrêt du cémiplimab a été nécessaire chez 7 % des patients. Les effets indésirables rapportés lors de la phase I sont similaires à ceux de la phase II. Bien que les études soient non comparatives, les experts sont d'avis que le cémiplimab semble moins toxique que la chimiothérapie à base de platine et les thérapies ciblées. Les effets indésirables du

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

cémiplimab seraient toutefois probablement plus importants que ceux associés aux meilleurs soins de soutien.

Mise à jour des données du groupe 1 de l'étude 1540

Cette analyse avait pour but de rapporter les résultats du groupe 1 de la phase II après un suivi médian de 16,5 mois (Guminski 2019). La durée médiane d'exposition au cémiplimab est passée de 32,7 semaines à environ 60 semaines; 22 % des patients ont complété le traitement planifié. Les résultats montrent que le taux de réponse objective est similaire à celui obtenu à l'analyse primaire, soit 49,2 %. Il est à noter que le pourcentage de réponses complètes a doublé; il est maintenant de 16,9 %. Une réponse de 12 mois ou plus a été obtenue chez 22 patients. La médiane de la survie sans progression est maintenant atteinte; elle est de 18,4 mois. Toutefois, celle de la survie globale n'a toujours pas été atteinte. Les résultats obtenus suggèrent que la survie globale estimée à 24 mois est de 70,6 %. En ce qui a trait à l'innocuité, il n'y a pas eu d'éléments supplémentaires pertinents par rapport à l'analyse primaire. Pour cette analyse, des données de qualité de vie ont été publiées par l'European Medicines Agency (EMA 2019). Les résultats suggèrent qu'il n'y a pas de changement majeur de la qualité de vie générale par rapport aux valeurs initiales, sauf une légère réduction de la douleur. Or, il est difficile d'apprécier le réel impact du cémiplimab sur la qualité de vie, en raison du devis ouvert, de l'absence de comparateur et de la nature exploratoire de cette analyse.

Analyse primaire des données du groupe 2 de l'étude 1540

Cette analyse avait pour but de rapporter les résultats de l'analyse primaire du groupe 2 de la phase II, qui était composé de patients atteints d'un CEC localement avancé (Midgen 2019). Pour être inclus dans l'étude, ces patients devaient avoir un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1 et ne devaient pas être admissibles à une radiothérapie ou une chirurgie curative. Le cémiplimab était administré par voie intraveineuse à une dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 96 semaines. Le traitement était cessé à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Les caractéristiques de base des patients sont très semblables à celles du groupe 1. Il est à noter toutefois que peu de patients avaient reçu au moins un traitement antérieur (15,4 %) et qu'environ 55 % des patients avaient été traités par radiothérapie. Les raisons pour lesquelles la chirurgie et la radiothérapie curative n'étaient pas possibles, chez les patients inclus dans cette étude, ont été jugées adéquates.

Après un suivi médian de 9,3 mois et une durée médiane d'exposition au cémiplimab d'environ 32 semaines, les résultats montrent que le taux de réponse objective est de 43,6 %, dont 12,8 % sont des réponses complètes. Ces résultats pourcentages sont jugés significatifs. Les réponses obtenues semblent soutenues, avec un contrôle de la maladie chez 62,8 % des patients et une réponse de 12 mois ou plus pour 12 patients. Il est à noter que les survies médianes sans progression et globale n'ont pas été atteintes. Les résultats obtenus suggèrent que la survie sans progression et la survie globale estimées à 12 mois sont respectivement de 58,1 % et 93,2 %. Des analyses de sous-groupes ont été réalisées, notamment selon la raison pour laquelle une chirurgie n'était pas possible et selon l'expression du PD-L1. Toutefois, ces analyses sont exploratoires; aucune conclusion ne peut donc en être tirée.

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

Comparaison indirecte

En l'absence de données comparatives, le fabricant a soumis une comparaison indirecte qui avait pour but d'estimer l'efficacité du cémiplimab par rapport à celle des interventions disponibles pour traiter le CEC localement avancé ou métastatique, soient les chimiothérapies, les thérapies ciblées et les meilleurs soins de soutien. Elle comprend trois analyses : naïve, ajustée précitée et ajustée par appariement. Les données cliniques documentant cette comparaison sont issues des études 1540 et 1423 ainsi que de deux études rétrospectives (Jarkowski 2016, Sun 2019).

Cette analyse comporte plusieurs limites méthodologiques. En effet, le devis des études incluses dans la comparaison était très faible. De plus, trois études comprenaient un petit échantillon de patients. Il est noté que les définitions des paramètres d'évaluation des études sont différentes et que les posologies des comparateurs sont inconnues. Enfin, certaines caractéristiques de base des sujets, jugées importantes, sont manquantes ou différentes d'une étude à une autre. C'est notamment le cas pour le statut de performance selon l'ECOG et l'immunosuppression. En raison de l'ensemble de ces éléments, les analyses comprises dans cette comparaison indirecte ne sont pas retenues pour l'évaluation de ce dossier.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du cémiplimab, l'INESSS a reçu une lettre de l'organisme *Melanoma Network of Canada*.

L'organisme a envoyé un sondage à des patients atteints de CEC. Puisqu'il y avait peu de patients au Canada, le questionnaire a aussi été envoyé à des patients des États-Unis et de l'Australie. En tout, 137 personnes ont répondu au sondage, dont 42 provenant du Québec, 8 des États-Unis et 1 de l'Australie. Il est à noter que 44 de ces personnes étaient des aidants naturels et que seulement 11 personnes sur les 137 répondants avaient reçu le cémiplimab.

L'organisme note qu'en absence de traitement standard, une nouvelle thérapie est essentielle non seulement à la survie des patients, mais surtout à leur qualité de vie. Les traitements actuels sont insuffisants et inefficaces. La plupart des patients touchés par cette maladie sont âgés et ont un système immunitaire compromis ou ne peuvent guérir de façon adéquate. Les interventions avec la radiothérapie et la chirurgie sont traumatisantes chez cette population. La défiguration qui en résulte a un immense impact négatif sur ceux-ci, autant émotionnellement que physiquement. Cela peut mener à des dépressions sévères et à l'isolement pour plusieurs patients. Le type de patients atteints de cette maladie n'a pas souvent accès à un aidant naturel. De plus, les visites en clinique sont fréquentes avec les traitements actuellement disponibles. Le stress et les coûts associés aux déplacements ont aussi un impact négatif sur la qualité de vie de ces personnes. Sur les 11 patients qui ont reçu le cémiplimab, 10 ont eu une réponse complète et la maladie s'est stabilisée chez une personne. Tous s'entendent pour dire que leur qualité de vie s'est nettement améliorée. Ils soulignent aussi que le cémiplimab s'administre facilement et qu'il est associé à peu d'effets indésirables.

Perspective du clinicien

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

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

Les cliniciens mentionnent que le cémiplimab apparaît comme étant un traitement efficace, aux effets indésirables reconnus peu fréquents en pratique avec l'immunothérapie. Cette molécule permet l'obtention de taux de réponses importants au sein d'une population très ciblée, pour laquelle les options thérapeutiques sont très limitées. Ils précisent toutefois qu'il ne serait pas pertinent cliniquement d'administrer le cémiplimab à des patients qui seraient admissibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie curative puisque le traitement par cette molécule est à visée palliative. En l'absence d'étude de haut niveau preuve, les cliniciens se réfèrent à ce qui est obtenu habituellement avec l'immunothérapie dans d'autres cancers. Ainsi, un clinicien souligne que le plateau de la réponse observé en général avec l'immunothérapie, notamment en mélanome, est très intéressant. En effet, les patients qui ont reçu de tels traitements et qui y répondent vont y répondre à long terme, de façon soutenue, alors qu'avec la chimiothérapie, il n'y a pas cet effet. Les résultats présentés dans la publication de Midgen sont donc similaires à ce qui était attendu. En ce qui a trait à la durée de traitement, puisque celle de l'essai de phase I diffère de celle de l'étude de phase II, les cliniciens sont d'avis qu'elle devrait être au choix du médecin traitant en partenariat avec le patient, d'autant plus que Santé Canada recommande de poursuivre le cémiplimab jusqu'à ce que la maladie devienne symptomatique, à moins d'effets toxiques inacceptables.

Concernant la dose de cémiplimab, la posologie recommandée par Santé Canada est une dose fixe de 350 mg toutes les trois semaines; la dose de 3 mg/kg serait réservée aux patients de faible poids. Cette recommandation est basée sur une pharmacocinétique similaire entre les deux posologies (Midgen 2019), ce qui permet l'extrapolation des données d'efficacité et d'innocuité obtenues avec la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines à celle de 350 mg toutes les trois semaines. Il est à noter que le groupe 3 de l'étude 1540 comprenait des patients atteints d'un CEC métastatique recevant cette dose. Une affiche présentée au dernier congrès annuel de l'European Society for Medical Oncology (Rischin 2019) comparait les données d'efficacité et d'innocuité du groupe 1 et du groupe 3 de l'étude 1540. Les résultats obtenus appuient l'hypothèse d'une similitude entre ces deux posologies. Ainsi, les cliniciens mentionnent qu'ils vont préférer utiliser la dose fixe de cémiplimab en raison de la diminution du nombre de visites à l'hôpital et de la réduction du gaspillage de médicament.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI et du CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du cémiplimab pour le traitement du cancer épidermoïde cutané (CEC) métastatique ou localement avancé chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative est démontrée.

Motifs de la position unanime

- Les études 1423 et 1540 sont respectivement des essais de phase I et II, non comparatifs et à devis ouvert. Il s'agit d'un faible niveau de preuve. Toutefois, le CEC localement avancé ou métastatique est somme toute une maladie rare pour laquelle peu de données de niveau de preuve élevée existent.
- Les résultats suggèrent un taux de réponse objective important d'environ 50 %.
- En l'absence de comparateur, il est difficile de comparer l'efficacité du cémiplimab à celle, notamment, de la chimiothérapie à base de platine. Toutefois, la durée de la réponse semble plus longue avec cette thérapie ciblée. De plus, l'innocuité semble meilleure avec le cémiplimab qu'avec les traitements utilisés à ce stade de la maladie, plus particulièrement

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

par rapport aux chimiothérapies.

- Malgré les incertitudes quant à son efficacité par rapport aux autres traitements actuellement utilisés en CEC localement avancé ou métastatique, le cémiplimab comblerait partiellement un besoin de santé jugé important en l'absence de traitement standard. De plus, c'est le seul traitement commercialisé au Canada pour les patients qui présentent un CEC métastatique ou localement avancé et qui ne sont pas admissibles à une chirurgie ni une radiothérapie curatives.
- L'INESSS juge qu'il est pertinent que le cémiplimab soit administré seulement aux patients qui ne seraient pas admissibles à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative, puisque le traitement par cette molécule est à visée palliative.

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

Les prix de vente soumis pour des fioles de 250 mg et 350 mg de cémiplimab sont respectivement de 5 857,14 \$ et de 8 200 \$. Ainsi, selon la posologie utilisée, 350 mg une fois toutes les 3 semaines ou 3 mg/kg toutes les 2 semaines, le coût par période de 21 jours de traitement serait respectivement de 8 200 \$ et 8 786 \$ pour un patient d'un poids inférieur à 84 kg. Ces coûts sont plus élevés que ceux de certains de ses comparateurs, les associations cisplatine/5-FU (45 \$) et carboplatine/5-FU (51 \$). Ces coûts sont calculés pour un patient présentant un poids moyen de 70 kg et une surface corporelle de 1,73 m².

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du cémiplimab comparativement à la chimiothérapie pour le traitement du CEC. Elle repose sur la comparaison indirecte ajustée, dont les conclusions n'ont pas été conservées, pour les raisons énoncées précédemment. Pour cette raison, l'INESSS ne retient pas cette analyse pharmacoéconomique.

Ainsi, en l'absence de données comparatives fiables, l'efficacité du cémiplimab ne peut être évaluée, mais d'autres indicateurs économiques ont été générés. À raison de 350 mg de cémiplimab administré toutes les trois semaines, selon les données incluses dans le modèle pharmacoéconomique, dérivées des études 1423 et 1540, la durée de traitement serait estimée en moyenne de ■ mois, ce qui correspond à un coût moyen par patient d'environ ■ \$. Si une durée maximale de traitement de 24 mois était instaurée pour le cémiplimab, conformément au protocole de l'étude clinique, son coût de traitement moyen serait inférieur (165 836 \$). Ces coûts de traitement sont plus élevés que celui des traitements inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements*. En effet, pour une durée moyenne de traitement de ■ mois avec l'une des chimiothérapies, le coût moyen par patient serait estimé à environ 1 000 \$.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement du cémiplimab pour le traitement du CEC est soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de nouveaux cas de cancer de la peau de type non-mélanome au Canada	81 274	83 290
Proportion de Québécois	%	22,6 %
Proportion de CEC	%	20 %
Proportion de cas métastatiques	%	5 %
Proportion de cas localement avancés	%	25 %
Proportion de cas non admissibles à la radiation ou à la chirurgie		
Cas métastatiques	s. o.	77 %
Cas localement avancés	%	10 %
Proportion admissible à une médication	%	95 %
Population admissible (sur 3 ans)	, et	229, 230 et 232
Population admissible selon une approche alternative dérivée des données de vie réelle (sur 3 ans)	s. o.	46, 46 et 46 ^a
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Répartition actuelle du marché	Cisplatine : % Cisplatine/Paclitaxel : % Cisplatine/5-FU : %	Carboplatine/5-FU : 35 % Cisplatine/5-FU : 35 % MSS: 30 %
Parts de marché (sur 3 ans)	%, % et %	95 %, 95 % et 95 %
Provenance des parts de marché		Proportionnelle aux parts de marché actuelles
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Introduction des patients dans l'analyse	Instantanée	Progressive
Coût de traitement (3 ans)		
Cémiplimab	\$	217 556 \$ ^{b,c}
Cisplatine	\$	s. o.
Cisplatine/paclitaxel	\$	s. o.
Cisplatine/5-FU	\$	847 \$
Carboplatine/5-FU	s. o.	956 \$

5-FU : 5-Fluorouracile; CEC : Carcinome épidermoïde cutané; MSS : Meilleurs soins de soutien; s. o. : Sans objet.

- a Cette estimation a été élaborée à partir des données recueillies sur le nombre de patients déjà pris en charge avec ce médicament, combinées à l'avis d'experts, ce qui permet d'estimer que le nombre de nouveaux cas annuels atteindrait 46 environ.
- b Cette estimation a été calculée avec la posologie la moins coûteuse des deux, à savoir l'administration de 350 mg de cémiplimab toutes les 3 semaines.
- c Le coût de traitement des patients jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à un maximum de 2 ans serait plutôt de 165 836 \$.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget des établissements de santé.

L'INESSS considère que l'estimation de la population admissible au traitement est sujette à une incertitude particulièrement grande. Deux approches méthodologiques ont été considérées, soit celle

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

dite épidémiologique et celle basée sur les données de vie réelle. En ce qui concerne l'approche épidémiologique, quelques hypothèses du fabricant ont été modifiées après l'appréciation des données issues de la documentation scientifique. À cet égard, l'INESSS modifie notamment la proportion de cas localement avancés ou métastatiques (respectivement 25 % et 5 %) et estime donc que la population cible pourrait atteindre 227 nouveaux cas annuellement. Les données issues de la documentation scientifique peuvent toutefois présenter des discordances. Cela est essentiellement dû au fait que ces stades de la maladie sont peu fréquents, que de nombreux patients ne sont pas traités et, enfin, que cette maladie est corrélée à l'environnement des patients (climat, organisation du système de santé, prise en charge de ceux-ci, etc.), ce qui altère le niveau de confiance de l'INESSS quant à l'exactitude de ces données.

Concernant l'approche basée sur les données de vie réelle, les données recueillies sur le nombre de patients déjà pris en charge avec ce médicament, combinées à l'avis d'experts, permettent d'estimer que le nombre de nouveaux cas annuels atteindrait plutôt 46, au minimum. Étant donné que l'INESSS ne juge pas être en mesure de discriminer laquelle de ces deux méthodes offre l'estimation la plus crédible, compte tenu des informations disponibles, le nombre de nouveaux cas annuels de CEC admissibles au cémiplimab pourrait se situer dans une plage de valeur allant de 46 patients à 227 patients.

Pour ce qui est des autres paramètres de l'analyse d'impact budgétaire, l'INESSS a effectué plusieurs modifications. Celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Parts de marché : L'INESSS a rehaussé les parts de marché prévues par le fabricant. En raison de l'absence de traitement efficace et peu toxique pour traiter cette affection, les experts estiment que le cémiplimab serait préféré aux autres options thérapeutiques dans la quasi-totalité des cas. Cette modification a un effet à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Introduction des patients dans l'analyse : Plutôt que de considérer que l'ensemble des patients de la première année seront traités dès le premier jour, comme le fabricant l'a modélisé, l'INESSS considère que leur incidence serait plutôt progressive. Cette modification a un effet à la baisse sur l'impact budgétaire.
- Coûts de traitement au cémiplimab : Dans l'analyse proposée par le fabricant, les patients sont traités jusqu'à la progression ou sur une durée [REDACTED]. Or, l'indication octroyée par Santé Canada n'inclut pas ce critère limitatif. L'INESSS a plutôt retenu que les patients pouvaient être traités jusqu'à la progression de la maladie, ce qui augmente la durée moyenne de traitement ([REDACTED] mois). Cette modification a un effet à la hausse sur l'impact budgétaire. Toutefois, une analyse exploratoire intégrant une durée maximale de traitement de deux ans a été réalisée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 Libtayo^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du carcinome épidermoïde cutané (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements				
Estimation basse	2 578 859 \$	6 035 345 \$	8 582 241 \$	17 196 445 \$
Estimation haute	12 742 636 \$	29 932 224 \$	42 690 243 \$	85 365 103 \$
Nombre de personnes				
Estimation basse	44	68	88	132 ^a
Estimation haute	218	341	429	691 ^a
IMPACT NET				
Établissements				
Estimation basse	2 567 777 \$	6 012 686 \$	8 554 615 \$	17 135 078 \$
Estimation haute	12 688 402 \$	29 819 128 \$	42 551 313 \$	85 058 843 \$

a Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients peuvent poursuivre leur traitement d'une année à l'autre.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 17 à 85 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au cémiplimab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 132 à 691 patients seraient traités au cémiplimab au cours de ces années.

Notons qu'en supposant une durée maximale de traitement de deux ans pour les patients recevant le cémiplimab, ces coûts seraient réduits à 15,8 M\$ et 78,7 M\$ pour les estimations basse et haute, respectivement.

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

L'inscription du cémiplimab, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé entre à 5,7 et 28,4 M\$. Afin de mettre en perspective ces coûts avec ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste des médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

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

Coût d'opportunité lié à l'inscription de Libtayo^{MC} – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 5 711 693 \$ (estimation basse) et 28 352 948 \$ (estimation haute)

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement d'un cancer cutané épidermoïde	Coût additionnel moyen par patient :	
Estimation basse	85 675 \$	67 personnes
Estimation haute	86 092 \$	329 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	68 816 heures
Estimation basse		341 602 heures
Estimation haute		
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	76 places
Estimation basse		379 places
Estimation haute		
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	76 lits
Estimation basse		378 lits
Estimation haute		
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	23 700 jours
Estimation basse		117 647 jours
Estimation haute		

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont majoritairement d'avis d'inscrire le cémiplimab sur la *Liste des médicaments - Établissements* pour le traitement du cancer épidermoïde cutané (CEC) métastatique ou localement avancé chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative.

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

Motifs de la position majoritaire

- L'efficacité repose principalement sur un taux de réponse objective d'environ 50 % obtenue dans deux études de faible niveau de preuve.
- En l'absence de comparateur, il est difficile de comparer l'efficacité du cémiplimab à celle des traitements actuellement utilisés. Toutefois, l'innocuité semble meilleure avec le cémiplimab qu'avec les chimiothérapies à base de platine utilisées à ce stade de la maladie.
- Malgré les incertitudes quant à son efficacité comparative, le cémiplimab comblerait partiellement le besoin de santé à ce stade de la maladie.
- Les résultats générés par l'analyse pharmacoéconomique soumise sont empreints d'une incertitude trop grande pour soutenir la prise de décision. Par conséquent, compte tenu de l'information disponible, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer l'efficience du cémiplimab.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 population admissible au cémipimab ne peut être mesurée précisément. Il est estimé que de 46 et 227 patients annuellement pourraient nécessiter un tel traitement. Pour cette raison, l'impact budgétaire calculé varie de 17 à 85 M\$. Celui-ci est jugé élevé.

Motifs de la position minoritaire

- Bien que la valeur thérapeutique soit reconnue, elle est basée sur des données de faible niveau de preuve. De plus, il y a une grande incertitude sur la valeur comparative du cémipimab par rapport aux autres traitements administrés à ce stade de la maladie, en raison de l'absence de comparateur dans les études 1423 et 1540.
- Les motifs de la position majoritaire concernant la pharmacoeconomie et l'analyse d'impact budgétaire s'appliquent aussi à la position minoritaire.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du cémipimab pour le traitement du CEC localement avancé ou métastatique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage était encadré par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Quel que soit le poids des patients considérés, si on retient les pertes en médicament, la dose fixe de 350 mg toutes les trois semaines réduit les coûts par rapport à une dose ajustée en fonction du poids (3 mg/kg toutes les deux semaines). Par conséquent, en tenant compte de la disponibilité de la teneur de 350 mg, celle de 250 mg est cliniquement et économiquement moins pertinente.
- Chaque réduction de 1 % du prix du cémipimab diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 171 964 \$ (estimation basse) et 853 651 \$ (estimation haute).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;228-47.
- European medicines agency. Assessment report – Libtayo. 2019. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Genders RE, Onsinga JAJ, Tromp EE, et coll. Metastasis risk of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and immunocompetent patients. Acta Derm Venereol 2018;98(6):551-5.
- Guminski A, Lim AM, Khushalani NI, et coll. Phase 2 study of cemiplimab, a human monoclonal anti/PD-1, in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (group1): 12-month follow-up. Présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology, 1 au 4 juin 2019, Chicago, Illinois.
- Jarkowski A, Hare R, Loud P, et coll. Systemic therapy in advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): The Roswell Park experience and a review of the literature. Am J of Clin Oncol 2016;39(6):545-48.
- Midgen MR, Khushalani NI, Chang ALS, et coll. Primary analysis of phase 2 results of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. Présentée au congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology, 1 au 4 juin 2019, Chicago, Illinois.
- Midgen MR, Paccaly AJ, Papadopoulos KP, et coll. Pharmacokinetic (PK) analysis of weight-based and fixed dose cemiplimab in patients with advanced malignancies. Affiche présentée au congrès annuel de l'European Society for Medical Oncology, 27 septembre au 1^{er} octobre 2019, Barcelone. Espagne.
- Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et coll. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J of Med 2018;379(4):341-51.

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

- **Rischin D, Lim AM, Schmults CD, et coll.** Phase 2 study of 3 dosing regimens of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC). Affiche présentée à l'Euro, 1 au 4 juin 2019, Chicago, Illinois.
- **Sun L, Chin RI, Gastman B, et coll.** Association of disease recurrence with survival outcomes in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated with multimodality therapy. JAMA Dermatol 2019;155(4):442-7.

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

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

OTEZLA^{MC} – Psoriasis en plaques

Avis transmis à la ministre en février 2020

Marque de commerce : Otezla

Dénomination commune : Apremilast

Fabricant : Celgene

Forme : Comprimé

Teneur : 30 mg et emballage de départ : 10 mg (4 co.), 20 mg (4 co.) et 30 mg (19 co.)

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de modifier l'indication reconnue d'Otezla^{MC} pour le traitement du psoriasis en plaques, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'une forme **modérée à grave** de psoriasis en plaques chronique, avant d'avoir recours à un agent biologique inscrit sur les listes de médicaments pour soigner cette maladie :
 - en présence d'un score égal ou supérieur à ~~15~~ **12** sur l'échelle de sévérité du psoriasis (PASI) **et d'une atteinte corporelle d'au moins 10 %**, ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
et
 - ~~en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);~~
et
 - lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
et
 - lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
 - le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
ou
 - la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
ou
 - l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

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

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI **par rapport à la valeur de base;**
ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et ~~une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI~~ **d'au moins 50 % de l'atteinte corporelle par rapport aux valeurs de base;**
ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale **par rapport à l'évaluation prétraitement** ~~et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI.~~

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de ~~6 mois~~ **12 mois.**

Les autorisations pour l'apremilast sont données à raison d'un maximum de 30 mg 2 fois par jour.

Il est à noter que l'apremilast n'est pas autorisé s'il est administré en concomitance avec un traitement systémique standard ou biologique indiqués pour le traitement du psoriasis en plaques.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'apremilast est un inhibiteur à petite molécule de la phosphodiésterase 4 (PDE4) qui, par ricochet, fait augmenter la concentration d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) intracellulaire, ce qui réduit la réponse inflammatoire en modulant l'expression du facteur de nécrose tumorale α (TNF α), de l'interleukine (IL) 23, de l'IL-17 et de l'IL-10. Il est notamment indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques de modéré à grave qui sont candidats à la photothérapie ou au traitement systémique ». Il est actuellement inscrit sur les listes des médicaments à titre de médicament d'exception pour le traitement d'une atteinte grave de cette maladie, avant le recours à un agent biologique. Il s'agit d'une réévaluation des critères d'accès à ce médicament liés à la sévérité de la maladie; elle est réalisée à l'initiative de l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Dans les présents travaux, l'INESSS a procédé à la révision de l'indication reconnue pour le paiement des agents biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques, plus spécifiquement des critères d'accès liés à la sévérité de la maladie. Puisque ces critères sont les mêmes pour l'apremilast et les agents biologiques, il convient, par cohérence, de modifier l'indication reconnue pour le paiement de l'apremilast.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 valeur thérapeutique de l'apremilast a déjà été reconnue chez les patients présentant une forme modérée à grave de la maladie. Les critères d'inclusion des essais cliniques pivots font référence à un score d'au moins 12 sur l'échelle de sévérité du psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*; PASI) et à une atteinte corporelle d'au moins 10 %, ce qui correspond à une atteinte définie comme modérée à grave.

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

Le coût de traitement annuel de l'apremilast, à raison d'une administration de deux comprimés de 30 mg par jour en entretien, est de 13 800 \$. Il est inférieur à celui des agents biologiques remboursés pour le traitement du psoriasis pour la première année (15 776 à 37 365 \$). En ce qui concerne les années suivantes, il est inférieur à celui des agents biologiques (16 770 à 37 365 \$), à l'exception de l'infliximab (12 818 \$). Ces coûts sont calculés pour une personne dont le poids est de 80 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, on s'attend à ce que les changements proposés à l'indication reconnue pour le paiement de l'apremilast n'entraînent pas de modification des constats formulés antérieurement. Ceux-ci indiquent que son efficience, comparativement aux agents systémiques standards, ne peut être évaluée, mais qu'il constitue une option efficiente lorsqu'administré avant une séquence d'agents biologiques chez les patients ayant une atteinte modérée à grave.

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

La modification de l'indication de paiement permettrait à davantage de patients de bénéficier de l'apremilast pour le traitement du psoriasis en plaques de forme modérée à grave, avant d'avoir recours à un agent biologique inscrit sur les listes de médicaments pour soigner cette maladie.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est réalisée par l'INESSS; elle vise à évaluer les conséquences de l'élargissement de l'indication reconnue de l'apremilast à une population atteinte d'une forme modérée à grave de psoriasis en plaques. Elle repose notamment sur des données de facturation de la RAMQ ainsi que sur des postulats découlant de l'avis des experts consultés. Sur la base de ce qui est observé dans la pratique clinique de ces derniers, l'élargissement de l'indication reconnue pour le paiement ferait que, par rapport aux patients qui reçoivent actuellement l'apremilast, 10 % de plus le recevrait.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'élargissement de l'indication reconnue pour le paiement d'Otezla^{MC} aux patients atteints d'un psoriasis en plaques de forme modérée à grave (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	331 200 \$	358 800 \$	372 600 \$	1 062 600 \$
Nombre de personnes	24	26	27	27 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	346 176 \$	375 024 \$	389 448 \$	1 110 648 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			894 288 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			1 341 432 \$

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

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

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

d Les estimations tiennent compte d'une proportion plus faible (8 % au lieu de 10 %) de patients supplémentaires admissibles à recevoir l'apremilast à la suite de la modification de l'indication reconnue.

e Les estimations tiennent compte d'une proportion plus élevée (12 % au lieu de 10 %) de patients supplémentaires admissibles à recevoir l'apremilast à la suite de la modification de l'indication reconnue.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 1,1 M\$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant la modification de l'indication reconnue pour le paiement de l'apremilast pour le traitement des patients atteints de psoriasis en plaques de forme modérée à grave.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de modifier l'indication reconnue sur les listes des médicaments de Otezla^{MC} pour le traitement du psoriasis en plaques.

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

Motifs de la position unanime

- La valeur thérapeutique de l'apremilast a déjà été reconnue chez les patients présentant une forme modérée à grave de la maladie, appuyée par les études cliniques pivots.
- Par cohérence avec les travaux réalisés sur les agents biologiques, il convient d'aligner les critères d'accès de l'apremilast avec ceux des agents biologiques.
- Les constats pharmacoéconomiques formulés antérieurement demeurent, à savoir que l'efficacité de l'apremilast ne peut être évaluée comparativement aux agents systémiques standards, mais qu'il constitue une option efficace lorsqu'administré avant une séquence d'agents biologiques.
- La modification de l'indication reconnue pour le paiement permettrait à davantage de patients de bénéficier de l'apremilast, ce qui engendrerait des coûts additionnels d'environ 1,1 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, la

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

modification de l'indication reconnue sur les listes des médicaments de Otezla^{MC} pour le traitement du psoriasis en plaques constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

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

RINVOQ^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde (PAR)

Avis transmis au ministre en février 2020

Marque de commerce : Rinvoq

Dénomination commune : Upadacitinib

Fabricant : AbbVie

Forme : Comprimé longue action

Teneur : 15 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Rinvoq^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PAR) modérée ou grave, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception

Indication reconnue pour le paiement proposée

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

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
 - un facteur rhumatoïde positif;
 - des érosions au plan radiologique;
 - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation,et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être :
 - le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine.

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

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

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

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,2 du score au HAQ;
 - un retour au travail.

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

Les autorisations pour l'upadacitinib sont données à raison de 15 mg une fois par jour.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif et réversible de la tyrosine kinase JAK 1. Il bloque la phosphorylation et l'activation des médiateurs intracellulaires qui interviennent dans la réponse immunitaire et inflammatoire. C'est un agent de rémission modificateur de la maladie (ARMM), indiqué pour le traitement de la PAR modérément à fortement évolutive chez les adultes qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un ou plusieurs ARMM ou qui présentent une intolérance à ceux-ci. Rinvoq^{MC} peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate ou d'autres ARMM standards. Plusieurs ARMM sont inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de la PAR. Parmi ceux-ci figurent les ARMM standards tels le méthotrexate (Méthotrexate^{MC} et versions génériques) et la sulfasalazine (version générique). Les ARMM de deuxième intention suivants sont inscrits sur les listes, à certaines conditions :

- Les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNFα), en l'occurrence l'adalimumab (Humira^{MC}), le certolizumab (Cimzia^{MC}), l'étanercept (Brenzys^{MC}, Erelzi^{MC}), le golimumab (Simponi^{MC}) et l'infliximab (Inflectra^{MC}, Remicade^{MC}, Renflexis^{MC});
- Des inhibiteurs de l'interleukine-6 (IL-6), soit le tocilizumab (Actemra^{MC}) et le sarilumab (Kevzara^{MC});
- Des agents aux cibles inflammatoires différentes, soit l'abatcept (Orencia^{MC}) et le rituximab (Rituxan^{MC});
- Un inhibiteur de la JAK 1 et 3, le tofacitinib (Xeljanz^{MC}).

Il s'agit de la première évaluation de Rinvoq^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Plusieurs ARMM de deuxième intention possédant des mécanismes d'action et des régimes posologiques différents sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de la PAR modérée ou grave. Le choix du traitement est notamment guidé par les caractéristiques du médicament ainsi que par les traitements préalablement essayés. Cependant, après quelques années d'utilisation, leur efficacité peut diminuer et s'avérer insuffisante. Ainsi, malgré la diversité de l'arsenal thérapeutique, une option supplémentaire, dotée d'un mécanisme d'action différent, bien tolérée,

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

efficace pour améliorer les signes et les symptômes de cette maladie ainsi que pour améliorer la qualité de vie des patients, est toujours recherchée.

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études SELECT-NEXT (Burmester 2018), SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019a), SELECT-MONOTHERAPY (Smolen 2019) et SELECT-BEYOND (Genovese 2018) ainsi que leurs données préliminaires à long terme respectives sont retenues. Ces données à long terme sont disponibles sous forme d'étude publiée (Fleischmann 2019b) pour SELECT-COMPARE ou sous la forme d'affiches pour les autres études (Burmester 2019 et Smolen 2019). Des données non publiées ont également été consultées. De plus, l'INESSS a apprécié deux méta-analyses en réseau, celle de Song (2019), qu'il a répertoriée, ainsi qu'une autre, non publiée.

Il est à noter que seuls les résultats relatifs à la dose approuvée par Santé Canada, soit 15 mg, sont retenus.

Usage en association avec un ARMM standard

L'étude SELECT-NEXT est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 12 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib à celles du placebo, en association avec un ARMM standard. Cet essai a été réalisé sur 661 adultes atteints de PAR active de forme modérée ou grave et ayant une réponse insuffisante à au moins un ARMM standard. Ils devaient présenter notamment au moins six articulations enflées et six articulations sensibles ainsi qu'un niveau de protéine C-réactive égal ou supérieur à 3 mg/l. Les sujets ont été répartis pour recevoir l'upadacitinib à la dose de 15 mg ou 30 mg ou un placebo, quotidiennement.

Les deux paramètres principaux, évalués à la semaine 12, sont la proportion de personnes obtenant une réponse ACR20 (critère composite de l'American College of Rheumatology, qui signifie l'amélioration de 20 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués) ainsi que la proportion de personnes obtenant une réponse de 3,2 ou moins au *Disease Activity Score in 28 joints using C-Reactive Protein* (DAS28-CRP). Ce score correspond à une activité faible de la PAR. Le plan statistique permet de contrôler l'erreur de type 1 pour les paramètres principaux ainsi que les paramètres secondaires selon une analyse hiérarchique prédéfinie. Les principaux résultats selon l'ensemble d'analyse intégrale sont les suivants.

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

Principaux résultats de l'étude SELECT-NEXT (Burmester 2018) à 12 semaines

Paramètre d'évaluation ^{a,b}	Upacitinib 15 mg ^c (n = 221)	Placebo ^c (n = 221)	Valeur p
ACR20 ^{d,e}	64 %	36 %	p ≤ 0,0001
DAS28-CRP ≤ 3,2 ^{e,f}	48 %	17 %	p ≤ 0,0001
ACR50 ^d	38 %	15 %	p ≤ 0,0001
HAQ-DI ≥ 0,22 ^g	74 %	52 %	p ≤ 0,0001
SDAI ≤ 3,3 ^h	10 %	3 %	p ≤ 0,01

a Les résultats sont exprimés en proportion de patients.

b Les données manquantes ainsi que celles obtenues après un traitement de secours ont été imputées en utilisant les non-répondeurs (*non-responder imputation*).

c En association avec au moins un ARMM standard.

d La réponse ACR20 et ACR50 sont des critères composites de l'American College of Rheumatology. Elles signifient, respectivement, une amélioration de 20 % et de 50 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans trois des cinq autres domaines évalués.

e Paramètres principaux

f Le DAS28-CRP (*Disease Activity score in 28 joints using C-Reactive Protein*) est un score de l'activité de la maladie, calculé à partir de 4 variables : le nombre d'articulations douloureuses et enflées, le niveau de protéine C-réactive et l'évaluation globale, par le patient, de l'activité de la maladie. Un index égal ou inférieur à 3,2 correspond à une faible activité de la maladie.

g L'HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire - Disability Index*) est une mesure de l'incapacité fonctionnelle. Le score varie de 0 à 3, 0 correspondant à l'absence d'incapacité. La différence minimale cliniquement significative entre les groupes est de 0,22.

h Le SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) est un index composite de l'activité de la maladie, calculé à partir de 4 variables : l'appréciation globale du patient, celle du médecin, le niveau de protéine C-réactive et le nombre d'articulations douloureuses et enflées. Un index inférieur à 3,3 correspond à une maladie en rémission.

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

- Cette étude de bonne qualité méthodologique comprend un nombre suffisant de patients et la répartition est équilibrée entre les groupes.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. L'âge moyen des patients est d'environ 56 ans, la grande majorité est de sexe féminin et le diagnostic de PAR est établi depuis près de 7 ans. La majorité des patients (99 %) prenaient au moins un ARMM standard. Le méthotrexate seul ou en combinaison était utilisé par au moins 80 % de la population à l'étude. Le protocole permettait l'inclusion d'au plus 20 % des patients intolérants à un ARMM de deuxième intention. La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Le choix des paramètres d'efficacité est approprié; en effet, ceux-ci concernent l'activité de la maladie, l'aspect fonctionnel et l'effet sur les dommages structuraux. Toutefois, les experts n'exigent plus de résultats sur les dommages structuraux depuis les dernières années, car avec l'usage précoce des ARMM standards et ceux de deuxième intention, la progression des dommages est très lente et donc difficile à capturer dans une étude clinique de durée limitée.
- Une analyse per protocole ainsi que des analyses de sensibilité sans imputation de données manquantes sont aussi réalisées afin de confirmer les résultats.

Les résultats à 12 semaines, démontrent qu'associée à un ARMM standard, la proportion de patients qui obtient une réponse à l'ACR20 ou à un score de 3,2 ou moins au DAS28-CRP est cliniquement plus importante dans le groupe upadacitinib que dans le groupe placebo. Les mêmes constats sont retenus quant à la proportion de patients qui atteignent les cibles prévues aux paramètres secondaires évaluant

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

l'activité de la maladie et l'aspect fonctionnel. Les résultats selon l'analyse *per protocole* confirment ceux obtenus selon l'ensemble d'analyse intégrale. L'upadacitinib se démarque également quant à la rapidité de son action. En effet, les experts considèrent que la réponse au traitement est cliniquement perceptible par le patient dès la première semaine, contrairement à ce que l'on constate dans le cas des anti-TNF α .

Les infections figurent parmi les effets indésirables les plus fréquents. Toutefois, les infections graves sont survenues chez moins de 1 % des patients traités à l'upadacitinib ou au placebo. Il en est de même pour les épisodes de zona. Les nausées sont plus fréquentes dans le groupe upadacitinib (7 %) que dans le groupe placebo (3 %). Le pourcentage de patients qui ont abandonné leur traitement pour cause d'effets indésirables est semblable dans les deux groupes, soit 3 %.

Prolongation de l'étude SELECT-NEXT

L'affiche de Burmester (2019) rapporte chez 611 patients les résultats préliminaires à 60 semaines d'une phase de prolongation à double insu de l'étude SELECT-NEXT. Les patients recevant le placebo ont été répartis entre les groupes traités à l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg, en ajout à un ARMM standard. Cette répartition était préspecifiée au départ de l'étude. Des ajustements de doses des ARMM standards étaient permis à partir de la 24^e semaine. À la semaine 60, les résultats d'efficacité montrent globalement que la proportion de patients recevant l'upadacitinib augmente légèrement puis se stabilise quant à leur réponse aux paramètres principaux. La nature des principaux effets indésirables était semblable à celle observée dans l'étude principale. Des données non publiées à 84 semaines appuient ces résultats.

Comparaison avec l'adalimumab

L'étude SELECT-COMPARE est un essai de non-infériorité multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé, d'une durée de 26 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib 15 mg à celles de l'adalimumab ou du placebo, en association avec le méthotrexate. Cet essai a été réalisé sur 1 629 adultes atteints de PAR active de forme modérée ou grave et ayant une réponse insuffisante au méthotrexate. Ils devaient présenter notamment au moins six articulations enflées et six articulations sensibles ainsi qu'un niveau de protéine C-réactive égal ou supérieur à 5 mg/l. Les sujets ont été répartis pour recevoir l'upadacitinib à la dose quotidienne de 15 mg, de l'adalimumab à la dose de 40 mg toutes les deux semaines ou un placebo, selon un rapport 2:1:2. À partir de la 14^e semaine, les sujets qui n'avaient pas obtenu une amélioration d'au moins 20 %, quant aux décomptes des articulations sensibles et enflées, pouvaient changer de groupe : ceux qui n'avaient pas répondu au traitement par l'upadacitinib pouvaient recevoir de l'adalimumab, alors que ceux n'ayant pas répondu à l'adalimumab ou au placebo pouvaient recevoir l'upadacitinib.

Les deux paramètres principaux de l'évaluation sont la proportion de personnes obtenant une réponse ACR20 ainsi que la proportion de personnes obtenant un score de moins de 2,6 au DAS28-CRP. Le plan statistique permet de contrôler l'erreur de type 1 pour les paramètres principaux ainsi que les paramètres secondaires selon une analyse hiérarchique prédéfinie. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%) de la différence entre la proportion de répondants entre le groupe upadacitinib et adalimumab sur la réponse à l'ACR50 et au DAS28-CRP égal ou inférieur à 3,2 est d'au moins 10 %. Conséquemment, un test de supériorité est effectué, notamment, entre l'upadacitinib et l'adalimumab, sur les paramètres secondaires suivants :

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

ACR50, DAS28-CRP égal ou inférieur à 3,2, l'échelle visuelle analogique (*Visual analog scale*, VAS) et le HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*). Les principaux résultats selon l'ensemble d'analyse intégrale sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude SELECT-COMPARE (Fleischmann 2019)

Paramètre d'évaluation ^{a,b}	Upacitinib 15 mg ^c (n = 651)	Adalimumab 40 mg ^c (n = 327)	Placebo ^c (n = 651)
RÉSULTATS DES PARAMÈTRES PRINCIPAUX À 12 SEMAINES			
ACR20 ^d	71 %	63 %	36 %
Différence c. placebo	34,1 % (29,0 à 39,2)		
Différence c. adalimumab	7,5 % (1,2 à 13,8), p ≤ 0,05		
DAS28-CRP < 2,6 ^e	29 %	18 %	6 %
Différence c. placebo	22,6 % (18,6 à 26,5)		
Différence c. adalimumab	10,7 % (5,3 à 16,1), p ≤ 0,001		
RÉSULTATS DES PARAMÈTRES SECONDAIRES À 12 SEMAINES			
ACR50 ^d	45 %	29 %	15 %
Différence c. adalimumab	16,1 % (9,9 à 22,3), p ≤ 0,001		
DAS28-CRP ≤ 3,2 ^e	45 %	29 %	14 %
Différence c. adalimumab	16,3 % (10,0 à 22,5), p ≤ 0,001		
Différence moyenne au VAS ^f	-32,1	-25,6	-15,7
Différence c. adalimumab	-6,5 (-9,7 à -3,3), p ≤ 0,001		
Différence moyenne au HAQ-DI ^g	-0,60	-0,49	-0,28
Différence c. adalimumab	-0,11 (-0,18 à -0,04), p ≤ 0,01		
RÉSULTATS À 26 SEMAINES			
ACR20 ^d	67 %	57 %	36 %
Différence c. adalimumab	p ≤ 0,01		
DAS28-CRP < 2,6 ^e	41 %	27 %	9 %
Différence c. adalimumab	p ≤ 0,001		

c. : Contre.

a Les résultats sont exprimés en proportion de patients ou en différence par rapport aux valeurs de base.

b Les données manquantes ainsi que celles obtenues après un traitement de secours ont été imputées en utilisant les non-répondants (*non-responder imputation*).

c En association avec le méthotrexate.

d La réponse ACR20 et ACR50 sont des critères composites de l'American College of Rheumatology. Elles signifient, respectivement, une amélioration de 20 % et de 50 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans trois des cinq autres domaines évalués.

e Le DAS28-CRP (*Disease Activity score in 28 joints using C-Reactive Protein*) est un score de l'activité de la maladie, calculé à partir de 4 variables : le nombre d'articulations douloureuses et enflées, le niveau de protéine C-réactive et l'évaluation globale, par le patient, de l'activité de la maladie. Un index inférieur à 2,6 correspond à une maladie en rémission, alors qu'un index égal ou inférieur à 3,2 correspond à une faible activité de la maladie.

f L'échelle visuelle analogique (*Visual analog scale*, VAS) est une mesure d'auto-évaluation de la douleur aiguë ou chronique, dont le score varie de 0 mm à 100 mm.

g L'HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*) est une mesure de l'incapacité fonctionnelle. Le score varie de 0 à 3, 0 correspondant à l'absence d'incapacité. La différence minimale cliniquement significative entre les groupes est de 0,22.

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

- Cette étude de bonne qualité méthodologique comprend un nombre suffisant de patients et la répartition est équilibrée entre les groupes.

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

- Cette étude comprend un traitement comparateur actif, l'adalimumab. Il s'agit d'un comparateur adéquat puisque celui-ci est couramment prescrit au Québec comme traitement de deuxième intention pour le traitement de la PAR. Il s'agit de la première étude comparative directe entre deux agents de deuxième intention.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. L'âge moyen des patients inclus est de 54 ans, la grande majorité est de sexe féminin et le diagnostic de PAR est établi depuis 8 ans. Tous les patients prenaient du méthotrexate et environ 10 % avaient fait l'essai d'un ARMM biologique. La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Le choix des paramètres d'efficacité est approprié; en effet, ceux-ci concernent l'activité de la maladie, l'aspect fonctionnel et l'effet sur les dommages structuraux.
- Un traitement de secours a eu lieu entre les semaines 14 et 26 chez 47 %, 24 % et 19 % des patients des groupes upadacitinib, adalimumab et placebo, respectivement.

Les résultats à 12 semaines démontrent qu'associé au méthotrexate, la proportion de patients qui obtient une réponse à l'ACR20 ou au score de moins de 2,6 au DAS28-CRP est statistiquement plus importante dans le groupe upadacitinib que dans le groupe adalimumab. Le critère de non-infériorité est satisfait puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%) de la différence entre la proportion de répondants entre le groupe upadacitinib et adalimumab sur la réponse à l'ACR50 et au DAS28-CRP égal ou inférieur à 3,2 est d'au moins 10 %. Quant à la supériorité évaluée selon les paramètres permettant d'apprécier l'activité de la maladie et l'aspect fonctionnel, ceux-ci démontrent que l'upadacitinib est cliniquement supérieur à l'adalimumab. Les résultats obtenus à 26 semaines montrent également que l'upadacitinib est plus efficace que son comparateur. Finalement, l'upadacitinib agit plus rapidement que l'adalimumab puisqu'un écart entre les résultats de ces deux produits est statistiquement significatif ($p \leq 0,05$) à partir de la 2^e semaine.

Jusqu'à la semaine 26, la nature des effets indésirables de l'upadacitinib et de l'adalimumab est semblable. Les proportions de patients présentant des effets indésirables ayant entraîné un arrêt du traitement sont plus élevées pour l'adalimumab (6,1 %) que pour l'upadacitinib (3,5 %), alors que la proportion de zona est un peu plus élevée pour l'upadacitinib (0,8 %) que pour l'adalimumab (0,3 %). Trois tumeurs malignes, cinq événements cardio-vasculaires et quatre décès ont été rapportés, mais aucun n'est lié à l'usage de l'upadacitinib. Six événements thromboemboliques veineux ont été rapportés, trois dans le groupe adalimumab, deux dans le groupe upadacitinib et un dans le groupe placebo. Globalement, le profil d'innocuité de l'upadacitinib est jugé adéquat.

Prolongation de l'étude SELECT-COMPARE

La publication de Fleischmann (novembre 2019) présente les données à 48 semaines provenant de 1 483 patients ayant terminé l'étude SELECT-COMPARE. Lors de cette prolongation, les patients ayant initialement reçu le placebo ont été transférés afin de recevoir soit l'upadacitinib ou l'adalimumab. Les résultats obtenus montrent qu'en ajout au méthotrexate, la proportion de patients qui obtient une réponse à l'ACR20, l'ACR50 ou l'ACR70 dans le groupe upadacitinib (65 %, 49 %, 36 %), est statistiquement plus importante que celle recevant l'adalimumab (54 %, 40 %, 23 %) sur ces mêmes paramètres. La proportion de patients dont le score DAS28-CRP est de 3,2 ou moins est sensiblement la même comparativement à celle obtenue lors de la phase initiale de 26 semaines. La nature des principaux effets indésirables était semblable à celle observée dans l'étude principale. Des données non publiées à 72 semaines appuient ces résultats.

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

Usage en monothérapie

L'étude SELECT-MONOTHERAPY est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 14 semaines. Elle a pour but de comparer, entre autres, l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib 15 mg au méthotrexate, en monothérapie, sur 648 patients atteints de PAR active de forme modérée ou grave et ayant présenté une réponse insuffisante au méthotrexate. Les deux paramètres principaux de l'évaluation sont la proportion de personnes obtenant une réponse ACR20 ainsi que la proportion de personnes obtenant un score de 3,2 ou moins au DAS28-CRP, par rapport au méthotrexate.

Les principaux résultats selon l'ensemble d'analyse intégrale sont les suivants :

- La proportion de patients qui atteint l'ACR20 est plus importante dans le groupe recevant l'upadacitinib comparativement à celle traitée par le méthotrexate (68 % contre 41 %, $p < 0,0001$). Cette différence est jugée cliniquement significative.
- La proportion de patients qui présente un score de 3,2 ou moins au DAS28-CRP est plus importante dans le groupe recevant l'upadacitinib comparativement à celle traitée par le méthotrexate (45 % contre 19 %, $p < 0,0001$). Cette différence est jugée cliniquement significative.
- La proportion de patients qui atteint l'ACR50 est plus importante dans le groupe recevant l'upadacitinib comparativement à celle traitée par le méthotrexate (42 % contre 15 %, $p < 0,0001$).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique et ses résultats démontrent que l'usage de l'upadacitinib en monothérapie est plus efficace que la poursuite du méthotrexate pour atteindre une réponse à l'ACR20 ainsi qu'une faible activité de la maladie (score de 3,2 ou moins au DAS28-CRP), chez les patients qui ne tolèrent pas ou qui ne peuvent utiliser le méthotrexate. Il en est de même pour la réponse à l'ACR50. Des taux de réponses durables ont été observés lors de la phase de prolongation à 48 semaines. Les proportions de patients qui répondent à l'ACR20 et à l'ACR50 se sont même légèrement améliorées pendant les quelques semaines qui ont suivi la première phase. Des données non publiées à 84 semaines appuient ces résultats.

Usage après un ARMM biologique

L'étude SELECT-BEYOND est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, d'une durée de 24 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib 15 mg au placebo, en association avec un ARMM standard, sur 499 patients atteints de PAR active de forme modérée ou grave et ayant une réponse insuffisante ou une intolérance à un ARMM biologique. Les deux paramètres principaux de l'évaluation sont la proportion de personnes obtenant une réponse ACR20 ainsi que la proportion de personnes obtenant un score de 3,2 ou moins au DAS28-CRP.

Les principaux résultats selon l'ensemble d'analyse intégrale sont les suivants :

- La proportion de patients qui atteint l'ACR20 est plus importante dans le groupe recevant l'upadacitinib comparativement à celle recevant le placebo (65 % contre 28 %, ($p < 0,0001$), en association avec un ARMM standard. Cette différence est jugée cliniquement significative.
- La proportion de patients qui présente un score de 3,2 ou moins au DAS28-CRP est plus importante dans le groupe recevant l'upadacitinib comparativement à celle recevant le placebo

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

(43 % contre 14 %, $p < 0,0001$), en association avec un ARMM standard. Cette différence est jugée cliniquement significative.

- La proportion de patients qui atteint l'ACR50 est plus importante dans le groupe recevant l'upadacitinib comparativement à celle recevant le placebo (34 % contre 12 %, $p < 0,0001$), en association avec un ARMM standard. Cette différence est jugée cliniquement significative.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique et ses résultats démontrent que l'usage de l'upadacitinib après un essai avec un ARMM de deuxième intention est plus efficace que celui du placebo, en association avec un ARMM standard, pour atteindre une réponse à l'ACR20 ainsi qu'une faible activité de la maladie. Il en est de même pour la réponse à l'ACR50. Des réponses durables ont été observées lors de la phase de prolongation à 48 semaines. Des données non publiées à 60 semaines appuient ces résultats.

Comparaison avec le tofacitinib

La méta-analyse en réseau de Song a pour but de comparer, entre autres, l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib à 15 mg par jour à celles du tofacitinib à 5 mg administré deux fois par jour. Elle regroupe 5 794 patients atteints de PAR évolutive, dont la majorité continuait de recevoir du méthotrexate. Une réponse inadéquate aux ARMM standards ou biologique constituait un critère d'inclusion. Le placebo associé au méthotrexate est utilisé à titre de comparateur commun. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion obtenant une réponse ACR20.

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

- La méthode d'analyse préconisée, fondée sur une approche bayésienne avec un modèle à effet aléatoire et un modèle à effet fixe, est jugée adéquate.
- La stratégie de recherche est détaillée et les principales caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse, tels le nombre de patients, la durée de l'étude, les traitements antérieurs ainsi que le score Jadad, sont présentées. Le score Jadad est une procédure approuvée pour évaluer la qualité méthodologique d'un essai clinique.
- Le paramètre d'efficacité choisi est pertinent. Toutefois, des paramètres d'efficacité utilisés en clinique, tel un index composite (SDAI ou Clinical Disease Activity Index [CDAI]), auraient permis de mieux apprécier l'effet sur l'activité de la maladie des traitements comparés.
- Des sources d'hétérogénéité ont été relevées. Toutefois, les experts considèrent que les devis d'études et les populations évaluées sont suffisamment semblables pour ne pas nuire aux résultats.

Chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate aux ARMM standards ou de deuxième intention, les résultats obtenus à partir d'une analyse aléatoire montrent une efficacité similaire sur l'atteinte d'une réponse à l'ACR20 entre l'upadacitinib 15 mg par jour et le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, en association avec le méthotrexate. En ce qui concerne l'innocuité, aucune différence significative n'a été notée entre ces deux inhibiteurs de la JAK.

Comparaison avec d'autres agents

La méta-analyse en réseau non publiée a pour but de comparer l'efficacité de l'upadacitinib 15 mg par jour, en monothérapie ou en association avec un ARMM standard, à celles d'ARMM de deuxième intention, soit des anti-TNF α , des inhibiteurs de l'interleukine-6, des inhibiteurs de la JAK et autres

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

biologiques, pour le traitement de la PAR modérée ou grave. La population d'intérêt présente une réponse insuffisante aux ARMM standards ou biologiques pour contrôler la maladie. Les ARMM standards sont utilisés à titre de comparateur commun pour les différentes analyses effectuées. Les paramètres d'efficacité analysés sont l'atteinte des réponses ACR20, ACR50 et ACR70 à 12 ou 24 semaines.

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

- La méthode d'analyse préconisée, fondée sur une approche bayésienne avec un modèle à effet aléatoire est jugée adéquate. La présentation des résultats selon un modèle à effet fixe aurait été appréciée.
- La stratégie de recherche est détaillée et les principales caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse, telles que la méthodologie et la démographie des patients, sont présentées.
- Les paramètres d'efficacité choisis, basés sur le nombre de personnes obtenant une réponse à l'ACR20, l'ACR50 ou l'ACR70, sont pertinents. Toutefois, des paramètres d'efficacité utilisés en clinique, tel un index composite (SDAI ou CDAI), auraient permis de mieux apprécier l'activité de la maladie.
- Les principales sources d'hétérogénéité relevées sont liées aux caractéristiques de base des populations, en particulier, pour les études qui évaluent les anti-TNF α et le rituximab. En effet, ces études ont eu lieu à la fin des années 1990 et au début des années 2000. À cette époque, le fardeau de la maladie était différent. Ces patients étaient plus atteints et ils recevaient plus de corticostéroïdes que ceux d'aujourd'hui. De plus, les populations de patients n'étaient pas comparables en termes d'exposition aux traitements biologiques. L'influence de certains facteurs pronostiques de la réponse au traitement, telles les valeurs de base des marqueurs sériques de l'inflammation ainsi que la présence du facteur rhumatoïde, n'a pas été explorée.
- Aucune donnée d'innocuité n'est présentée.

Les conséquences des variations des caractéristiques des populations sur les résultats sont très importantes et ont été peu explorées. En raison des lacunes de cette méta-analyse, l'INESSS estime que les conclusions qui en découlent sont trop empreintes d'incertitude pour statuer sur l'efficacité comparative entre l'upadacitinib et d'autres ARMM de deuxième intention pour le traitement de la PAR active de forme modérée ou grave.

Perspective du clinicien

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

Malgré l'existence de nombreux traitements pour prendre en charge la PAR modérément à fortement évolutive, il demeure plusieurs besoins non satisfaits dans le traitement de cette maladie. Selon les experts, il est habituellement reconnu qu'après les deux premières années d'exposition à un ARMM de deuxième intention, le taux d'échec annuel est de l'ordre de 10 %. Il existe donc des besoins continuels pour de nouveaux agents aux cibles thérapeutiques différentes. Les agents biologiques agissent en ciblant la surface des cellules, alors que les inhibiteurs de la JAK pénètrent dans la cellule où ils exercent leurs effets en modifiant les processus intracellulaires. L'upadacitinib cible préférentiellement le JAK1, contrairement aux autres inhibiteurs de la JAK commercialisés. Pour la première fois, on dispose de données comparatives de phase III contre un agent biologique qui démontrent une supériorité clinique

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

de l'upadacitinib, en association avec le méthotrexate. Finalement, l'upadacitinib est le seul médicament de sa classe pharmacologique qui peut être administré en monothérapie. Du fait de l'ensemble de ces considérations, les cliniciens sont d'avis que l'upadacitinib est un agent de deuxième intention d'intérêt.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation de l'upadacitinib, l'INESSS a reçu une lettre provenant d'associations de patients. La Canadian Arthritis Patient Alliance (CAPA) et la Société de l'Arthrite ont rapporté l'expérience de plusieurs patients, atteints de la PAR, à la suite de leur participation à un sondage acheminé par courriel ainsi que par médias sociaux. Ces personnes ont précisé que le contrôle de la douleur, l'amélioration de leur mobilité et la diminution de la fatigue étaient leurs principaux objectifs de traitement. Ils mentionnent à quel point ces symptômes limitent leurs activités au quotidien ainsi que leur capacité à exercer un emploi. Les patients se plaignent également des multiples effets indésirables subis durant l'essai des ARMM standards ou de deuxième intention. Un seul de ces patients est traité à l'upadacitinib. Il rapporte notamment l'amélioration des symptômes de sa maladie, telles la fatigue et la douleur. De plus, il apprécie la facilité d'administration par voie orale et l'absence d'effets indésirables, du moins, tel qu'il le précise, pour le moment.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'upadacitinib, en monothérapie ou en association avec un ARMM standard, est démontrée pour le traitement de la PAR modérée ou grave.

Motifs de la position unanime

- En ajout à un ARMM standard, l'upadacitinib, est cliniquement supérieur à l'adalimumab ou au placebo pour diminuer l'activité de la maladie et améliorer l'aspect fonctionnel chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate à un ARMM standard.
- En monothérapie, l'upadacitinib est cliniquement supérieur au méthotrexate pour diminuer l'activité de la maladie et améliorer l'aspect fonctionnel chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate au méthotrexate.
- Des données supplémentaires montrent que les bénéfices cliniques se maintiennent pendant plus d'un an.
- Comparativement au placebo, un peu plus d'infections et de nausées sont rapportées avec l'upadacitinib. Toutefois, ces effets indésirables correspondent aux effets attendus des inhibiteurs de la JAK. Les effets indésirables de l'upadacitinib et de l'adalimumab sont de même nature.
- Selon les données provenant d'une méta-analyse, l'upadacitinib et le tofacitinib ont une efficacité et une innocuité semblables.
- Il existe actuellement différentes options de traitements déjà inscrites sur les listes pour le traitement de la PAR modérée ou grave, notamment un autre inhibiteur de la JAK à prise orale. Par conséquent, l'upadacitinib ne comble pas un besoin de santé, mais représente une alternative d'intérêt.

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

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 15 mg d'upadacitinib est de 46,19 \$. Son coût de traitement annuel, à raison d'un comprimé une fois par jour, est de 16 860 \$. Il est identique à celui du tofacitinib, seul inhibiteur de la JAK inscrit sur les listes des médicaments, et il se situe dans l'intervalle de celui des ARMM de deuxième intention dans la première année (8 154 à 32 855 \$) et la deuxième (8 154 à 37 140 \$). Le coût de ces ARMM est calculé pour une personne de 70 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée, comparant notamment l'upadacitinib à l'adalimumab ainsi qu'au tofacitinib, tous administrés en association avec le méthotrexate, pour le traitement de la PAR modérée ou grave chez les patients n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à un ARMM standard (méthotrexate). Seules ces comparaisons sont retenues et présentées par l'INESSS; la comparaison avec d'autres agents n'était pas possible puisque les conclusions de la méta-analyse non publiées n'ont pas été retenues. Notons qu'en raison des hypothèses émises pour la comparaison avec le tofacitinib, un devis simplifié de minimisation des coûts est plutôt retenu.

Comparaison avec l'adalimumab

L'analyse coût-utilité du fabricant :

- repose sur un modèle de Markov constitué de 12 états de santé, incluant notamment l'état d'amorce d'un premier traitement, de la réponse clinique initiale aux critères composites de l'ACR (20, 50 et 70), de la cessation du traitement, de l'amorce d'un traitement subséquent, de la réponse clinique subséquente, des meilleurs soins de soutien et du décès;
- porte sur un horizon temporel de cinq ans;
- s'appuie sur différentes sources pour documenter les données cliniques, soit des études SELECT-COMPARE, SELECT-NEXT et SELECT-MONOTHERAPY pour les caractéristiques de base des patients, de la méta-analyse en réseau non publiée pour l'efficacité des traitements et d'une méta-analyse en réseau publiée par l'ACMTS pour l'innocuité des traitements;
- applique des valeurs d'utilité dérivées de la documentation scientifique spécifiques aux états de santé. Un décrétement d'utilité est appliqué en cas d'effets indésirables;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des traitements et des meilleurs soins de soutien, d'administration des médicaments, du suivi médical et de la gestion des effets indésirables. À ces coûts s'ajoutent ceux de la perte de productivité (absentéisme, présentéisme, temps de loisir).

Les résultats de son analyse selon une approche déterministe ou probabiliste soutiennent la dominance de l'upadacitinib sur l'adalimumab, c'est-à-dire une stratégie plus efficace et moins coûteuse que son comparateur.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la méthodologie de l'analyse soumise pour cette comparaison d'intérêt est adéquate. Toutefois, il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental et a notamment apporté les modifications suivantes :

- Données cliniques (efficacité comparative) : Les données provenant de l'étude SELECT COMPARE (réponse clinique aux critères composites de l'ACR) ont été préférées par l'INESSS à celles tirées de la méta-analyse en réseau non publiée. L'utilisation de ces résultats robustes issus d'une comparaison directe a été jugée plus adéquate.

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

- Efficacité des traitements subséquents : Le fabricant l'estime à partir de la méta-analyse en réseau non publiée, en regroupant de manière pondérée les résultats de l'ensemble des ARMM de deuxième intention. À cet égard, divers scénarios ont été réalisés par l'INESSS. Un premier scénario (1a) explore l'effet de supposer une efficacité constante, et donc comparable à celle de l'adalimumab observée dans l'étude SELECT COMPARE, tandis qu'un second scénario (1b) explore un ajustement à la baisse de l'efficacité subséquente, basé sur l'avis d'experts ainsi que la documentation scientifique relatives aux patients ayant une réponse insuffisante ou une intolérance à un ARMM biologique. Ce dernier scénario est toutefois moins bien étayé par des données probantes.
- Perte de productivité : Dans le scénario du fabricant, le temps de loisir est considéré dans les coûts de perte de productivité. Dans son analyse, l'INESSS limite plutôt la perte de productivité aux coûts attribuables à l'absentéisme et le présentéisme.
- Valeurs d'utilité selon la réponse clinique : Le scénario du fabricant dérive ces valeurs à partir d'une transformation des résultats obtenus au questionnaire HAQ (Boggs et coll. 2002). D'autres sources existant dans la littérature estiment ces valeurs directement à partir de la réponse clinique aux critères composites de l'ACR (Chiou et coll, 2005). L'utilisation de ces valeurs a été explorée par l'INESSS.
- Valeur d'utilité des meilleurs soins de soutien : Celle retenue par le fabricant correspond à celle d'un patient sans traitement. Selon l'avis des experts, en raison de l'étendue de l'arsenal thérapeutique figurant sur les listes des médicaments, il est supposé que les patients ayant une réponse insuffisante ou une intolérance à un ARMM biologique seront continuellement exposés à d'autres agents biologiques. L'INESSS a donc ajusté à la hausse la valeur d'utilité associée aux meilleurs soins de soutien, de sorte qu'elle soit similaire à celle attribuée à une réponse au critère composite de l'ACR20.

Certaines limites à l'analyse ont aussi été relevées et sont décrites ci-dessous :

- Structure du modèle de l'analyse : Seules deux intentions de traitement sont modélisées avant une transition vers l'état des meilleurs soins de soutien. Selon les experts consultés, les patients atteints de PAR seront exposés à un nombre considérable de traitements avant d'atteindre cet état de santé. Cette simplification pourrait avoir pour effet de favoriser l'upadacitinib;
- Réponse au traitement : Aucune amélioration ni détérioration progressive n'est possible après la réponse initiale aux traitements. À l'amorce du traitement, les patients obtiennent une réponse qui se maintiendra jusqu'à son abandon suivant une perte d'efficacité ou à un effet indésirable grave. De plus, ce taux d'abandon est considéré comme constant dans le temps et est indépendant des traitements reçus. Ces deux éléments constituent des limites à l'analyse;
- Effets indésirables : Leur modélisation repose sur la survenue d'infections sévères seulement. Selon les experts consultés, bien qu'elles représentent un effet indésirable important, d'autres effets sont également cliniquement d'intérêt. Cette modélisation constitue une représentation trop simpliste de la maladie.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'upadacitinib à l'adalimumab, tous deux en association avec un ARMM standard, pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave ayant une réponse insuffisante à un ARMM standard

Perspective sociétale	ΔAVG	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				Dominant ^a
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^b				
1a. Efficacité des traitements subséquents	0,00	0,16	-7 107	Dominant ^a
1b. Efficacité des traitements subséquents	0,00	0,14	-6 713	Dominant ^a
2. Pertes de productivité	0,00	0,16	-6 588	Dominant ^a
3. Valeurs d'utilité selon la réponse clinique	0,00	0,16	-7 107	Dominant ^a
4. Valeur d'utilité des meilleurs soins de soutien	0,00	0,13	-7 107	Dominant ^a
SCÉNARIO DE BASE				
1a+2+4	0,00	0,13	-6 588	Dominant ^a

ΔAVG : Différence d'années de vie gagnées; ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; ACR : Critère composite de l'American College of Rheumatology; ARMM : Agent de rémission modificateur de la maladie; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a Option offrant des bénéfices incrémentaux tout en engendrant moins de coûts que son comparateur.

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

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le scénario le plus vraisemblable est que l'upadacitinib permet un gain incrémental de bénéfices de santé à un coût inférieur comparativement à l'adalimumab. D'autres analyses ont été réalisées pour valider la robustesse des résultats obtenus. Dans l'ensemble, la conclusion de ces analyses demeurerait la même.

Comparaison avec le tofacitinib

Selon l'analyse du fabricant, l'upadacitinib se trouverait également en situation de dominance comparativement au tofacitinib.

Selon l'INESSS, le tofacitinib est le comparateur qui sera principalement affecté par l'inscription de l'upadacitinib. En s'appuyant sur la méta-analyse en réseau de Song, dont les résultats suggèrent une efficacité et un profil d'innocuité similaires entre les deux inhibiteurs de la JAK, l'INESSS a réalisé une analyse de minimisation des coûts.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'upadacitinib au tofacitinib, tous deux en association avec un ARMM standard, pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave ayant une réponse insuffisante à un ARMM standard (INESSS)

Médicament	Coût annuel de traitement ^a	Parts de marché
Upadacitinib	17 205 \$	s. o.
Tofacitinib	17 205 \$ ^b	s. o.

s. o. : Sans objet.

a Le coût annuel inclut celui des médicaments selon le prix figurant dans la *Liste des médicaments* de novembre 2019 ou le prix soumis par le fabricant, celui des services professionnels du pharmacien ainsi que celui de la marge bénéficiaire du grossiste.

b Le coût annuel est identique pour les deux formulations de tofacitinib inscrites à la *Liste des médicaments*.

Cette deuxième analyse montre que le coût de l'upadacitinib est équivalent à celui du tofacitinib.

Comparaison avec les autres agents biologiques et utilisation en monothérapie

En l'absence de données cliniques comparatives aux autres agents biologiques inscrits sur les listes de médicaments (abatacept, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab, rituximab, sarilumab et le tocilizumab), l'extrapolation à ces traitements des résultats obtenus par rapport à l'adalimumab est hasardeuse. De fait, l'efficacité de l'upadacitinib par rapport à ces derniers n'est pas connue. Enfin, l'INESSS note également qu'en raison des données disponibles, l'efficacité de l'upadacitinib utilisé en monothérapie n'est pas connue. En pratique, cet usage est habituellement réservé aux patients à qui les ARMM standards sont contre-indiqués ou qui ne les tolèrent pas.

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)

Les personnes atteintes de PAR modérée ou grave sont peu susceptibles de travailler, en raison de la fatigue, de la douleur ou d'une incapacité fonctionnelle. Ceux qui travaillent ont un plus grand absentéisme, qui prend la forme de congés de maladie ou d'invalidité de courte ou de longue durée. Ils subissent aussi des pertes de salaires plus importantes que ceux qui n'ont pas cette maladie.

À l'instar des autres inhibiteurs de la JAK, l'upadacitinib est un médicament à prise orale qui ne nécessite pas l'utilisation de ressources de soins de santé, comme c'est le cas pour les perfusions parentérales. Cependant, comparativement à celles-ci, l'upadacitinib se démarque par son usage en monothérapie ainsi que par la démonstration de sa supériorité clinique par rapport à l'adalimumab, un agent biologique. Ainsi, malgré l'existence de plusieurs alternatives thérapeutiques pour le traitement de la PAR, l'upadacitinib représente une nouvelle option de traitement d'intérêt pour les patients n'ayant pas répondu à un ou plusieurs ARMM standards ou de deuxième intention.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant; elle vise le remboursement de l'upadacitinib pour le traitement de la PAR modérée ou grave chez les patients ayant une réponse insuffisante à un ARMM standard. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques ainsi que des données IQVIA afin d'estimer respectivement la population admissible au traitement et les parts 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).

marché des comparateurs. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Population adulte du Québec (sur 3 ans)	6 948 457, 7 005 628 et 7 062 800	s. o.
Proportion d'adultes atteints de PAR modérée ou grave	■ %	s. o.
Proportion de patients couverts par le régime public d'assurance médicaments	■ %	s. o.
Proportion de patients admissibles qui reçoivent un ARMM de deuxième intention pour la PAR	■ %	s. o.
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	s. o.
Nombres d'ordonnances standardisées (sur 3 ans)	s. o.	66 175, 68 757 et 71 227
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'upadacitinib (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	7 %, 10 % et 13 %
Provenance de ses parts de marché	■	Le tofacitinib principalement et les autres ARMM de deuxième intention
COÛTS DE TRAITEMENT		
Coût de traitement de l'upadacitinib	<u>Annuel</u> ■ \$	<u>Par ordonnance</u> 1 452 \$
Coût de traitement des ARMM de deuxième intention	<u>Annuel</u>	<u>Par ordonnance^a</u>
golimumab	■ \$ et ■ \$	1 504 \$
infliximab	■ \$ et ■ \$	1 799 \$
abatacept	■ \$	1 611 \$
rituximab	■ \$	391 \$
tocilizumab	■ \$ et ■ \$	1 137 \$
adalimumab	■ \$	2 340 \$
certolizumab	■ \$	1 472 \$
étanercept	■ \$ et ■ \$	1 244 \$
tofacitinib	■ \$	1 452 \$
sarilumab	■ \$	s. o.

ARMM : Agent de rémission modificateur de la maladie; s. o. : Sans objet; PAR : Polyarthrite rhumatoïde.

a Le cas échéant, le coût de traitement a été pondéré selon les parts de marché détenues par les différentes formulations du médicament.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients engendrerait des économies sur trois ans de ■ \$ sur le budget de la RAMQ.

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

- Population admissible : Le fabricant a utilisé une approche épidémiologique afin de déterminer la population admissible au traitement. L'INESSS a plutôt estimé le nombre d'ordonnances d'ARMM de deuxième intention en association avec un ARMM standard et en monothérapie à partir des statistiques de facturation de la RAMQ. Cette modification réduit les économies prévues sur le budget de la RAMQ.

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

- Provenance des parts de marché : Le fabricant estime que l'upadacitinib obtiendrait ses parts de marché [REDACTED]. L'INESSS considère plutôt que ses parts de marché proviendraient dans leur quasi-totalité du tofacitinib (92 %), lorsqu'associé à un ARMM standard. En monothérapie, ces parts proviendraient de l'utilisation des ARMM de deuxième intention qui possèdent cette indication. Ainsi, les parts de marché ont été ajustées afin de tenir compte de ces changements. Cette modification réduit les économies prévues sur le budget de la RAMQ.

Impacts budgétaires de l'inscription de Rinvoq^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave ayant une réponse insuffisante à un ARMM standard (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	6 384 489 \$	9 454 495 \$	13 163 792 \$	29 002 775 \$
Nombre d'ordonnances	4 544	6 729	9 369	20 642
IMPACT NET^b				
RAMQ	-42 413 \$	-58 458 \$	-82 670 \$	-183 540 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^c			-89 556 \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^d			-275 740 \$

ARMM : Agent de rémission modificateur de la maladie; PAR : Polyarthrite rhumatoïde

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution des prises de parts de marché de l'upadacitinib (7 %, 9 % et 13 %), en supposant un usage moindre en monothérapie.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des prises de parts de marché de l'upadacitinib (7 %, 10 % et 14 %), en supposant un usage plus important en monothérapie.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de 183 540 \$ seraient engendrées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'upadacitinib pour le traitement de la PAR modérée ou grave.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire l'upadacitinib sur les listes des médicaments, pour le traitement de la PAR modérée ou grave.

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

Motifs de la position unanime

- En ajout à un ARMM standard, l'upadacitinib est cliniquement supérieur à l'adalimumab ou au placebo pour diminuer l'activité de la maladie et améliorer l'aspect fonctionnel chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate à un ARMM standard.
- En monothérapie, l'upadacitinib est cliniquement supérieur au méthotrexate pour diminuer l'activité de la maladie et améliorer l'aspect fonctionnel chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate au méthotrexate.

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

- L'upadacitinib ne comble pas un besoin de santé, mais représente une alternative d'intérêt.
- Bien que l'efficacité de l'upadacitinib ne soit pas connue en monothérapie ou en association avec un ARMM standard par rapport à l'ensemble des agents biologiques, il serait efficace en comparaison à l'adalimumab en association avec un ARMM standard, en étant une stratégie dominante. De plus, comparativement au tofacitinib, médicament principalement affecté par l'inscription de l'upadacitinib, son coût de traitement est identique, et ce, pour une efficacité et une innocuité similaire. Dans ce contexte, l'upadacitinib est, dans l'ensemble, considéré comme une option efficace.
- Des économies de 183 540 \$ sur trois ans sont attendues sur le budget de la RAMQ suivant son inscription.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix de l'upadacitinib augmente de 299 775 \$ les économies engendrées sur trois ans sur le budget de la RAMQ.
- L'analyse d'impact budgétaire du présent avis repose sur le prix de vente garanti soumis par le fabricant pour l'upadacitinib ainsi que sur celui de ses comparateurs et ne tient pas compte d'ententes d'inscription confidentielles possibles.
- La ministre a sursis à sa décision concernant l'inscription d'Olumiant^{MC} (INESSS 2019), un inhibiteur de la JAK. Advenant que celui-ci soit ajouté sur les listes, il deviendrait un comparateur pertinent.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et coll.** Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391:2503-12.
- **Burmester GR, Van den Bosch F, Bessette L, et coll.** Long-term safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): Results at 60 weeks from the SELECT-NEXT study. Affiche présentée au congrès européen de rhumatologie, 12-15 juin 2019, Madrid, Espagne.
- **Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, et coll.** Safety and Effectiveness of Upadacitinib or Adalimumab plus Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis over 48 weeks with Switch to Alternate Therapy in Patients with Insufficient Response. *Ann Rheum Dis* 2019b;78(11):1454-62.
- **Fleischmann RM, Pangan AL, Song IH, et coll.** Upadacitinib versus placebo or Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis and an inadequate response to methotrexate: result of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2019a;71(11):1788-1800.
- **Genovese MC, Combe B, Hall S, et coll.** Upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory and inadequate response or intolerance to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs :Results at 60 weeks from the SELECT-BEYOND study. Affiche présentée au congrès européen de rhumatologie, 12-15 juin 2019, Madrid, Espagne.
- **Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et coll.** Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391:2513-24.
- **Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS), Olumiant^{MC}- Polyarthrite rhumatoïde.** Québec, Qc : INESSS, 2019. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2019/Olumiant_2019_05.pdf

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

- **Smolen J, Emery P, Rigby W, et coll.** Upadacitinib as Monotherapy in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results at 48 Weeks From the SELECT-MONOTHERAPY Study. Affiche présentée au congrès européen de rhumatologie, 12-15 juin 2019, Madrid, Espagne.
- **Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et coll.** Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* 2019;393:2303-11.
- **Song GG, Choi SJ et Lee YH.** Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum DIS.* 2019;22:1563-71.
- **Wells GA, Smith C, Hossain A, et coll.** Drugs for the Management of Rheumatoid Arthritis: Clinical Evaluation. Ottawa (ON)2018.

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

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

RECOMMANDATION CONCERNANT DES PRODUITS POUR MÉDICAMENT MAGISTRAL

Interféron alfa-2b

Dans le cadre de ces travaux, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a pris connaissance de nombreuses études concernant l'utilisation d'une préparation magistrale ophtalmique d'interféron alfa-2b à une concentration variant de 1 MUI/ml à 3 MUI/ml pour le traitement des patients présentant une néoplasie ophtalmique. Ce médicament magistral est prescrit à titre de traitement adjuvant à la suite d'une exérèse chirurgicale, ainsi que pour réduire l'étendue des lésions en vue d'une exérèse ou lorsque la chirurgie ne peut être envisagée.

Or, l'interféron alfa-2b n'est actuellement pas couvert par le régime général d'assurance médicaments lorsqu'il est inclus dans une préparation magistrale ophtalmique. Les autres options de traitement sont les préparations magistrales ophtalmiques à base de 5-fluorouracil ou de mitomycine C. De celles-ci, seule la mitomycine C figure au point 3.2 de la section « Médicament magistral » des renseignements généraux de la *Liste des médicaments*, avec d'autres produits pouvant être inclus dans une préparation magistrale ophtalmique. Toutefois, la mitomycine C serait mal tolérée et l'incidence des effets indésirables attribuables à ce médicament serait très élevée. Selon les médecins prescripteurs, l'ensemble des données scientifiques actuellement disponibles tend à supporter l'usage topique de la préparation magistrale ophtalmique d'interféron alfa-2b à titre de traitement de premier choix en présence de néoplasie ophtalmique. Pour cette raison, et considérant que les options de traitement sont limitées, l'INESSS estime qu'il serait dans l'intérêt des patients atteints de néoplasie ophtalmique de faciliter l'accès à un traitement reconnu et intégré en pratique clinique québécoise et c'est pourquoi il recommande l'ajout, au point 3.2 de la section « Médicament magistral » des renseignements généraux, une préparation ophtalmique renfermant :

- de l'interféron alfa-2b;

Précisons qu'en raison de son usage très niché et de son remboursement actuel par le biais de la mesure du patient d'exception de la RAMQ, on ne s'attend pas à ce que l'inscription de l'interféron alfa-2b ait une incidence financière sur le budget de la RAMQ.

Nifédipine

Les préparations magistrales de nifédipine sont couramment utilisées, notamment pour le traitement des fissures anales ou des plaies inflammatoires. Ce type de préparation figure d'ailleurs au point 3.2 de la section « Médicament magistral » des renseignements généraux de la *Liste des médicaments*. Toutefois, pour que le coût du médicament magistral soit couvert par le Régime général d'assurance médicaments, celui-ci doit avoir été produit à partir des capsules de nifédipine déjà inscrites sur les listes. Or, de l'avis des pharmaciens préparateurs, la nifédipine contenue dans les capsules se présente sous la forme d'un liquide visqueux qu'il est difficile d'extraire. Cette méthode d'obtention de l'ingrédient actif étant laborieuse et imprécise, l'utilisation de la poudre de nifédipine est désormais préférée par les pharmaciens préparateurs.

La préparation d'un médicament magistral à usage topique, à partir de la poudre de nifédipine, a pour avantage de réduire les manipulations et de permettre de mesurer l'ingrédient actif avec plus de précision. L'inscription de la nifédipine sous forme de poudre dans la section « Produits pour

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

médicament magistral » permettrait aux patients présentant notamment des fissures anales d'avoir accès à une préparation magistrale de nifédipine exécutée selon les formules maîtresses actuellement utilisées en pharmacie.

Pour ces raisons, l'INESSS recommande à la ministre d'inscrire la nifédipine sous forme de poudre dans la section « Produits pour médicament magistral » de la *Liste des médicaments* du Régime général d'assurance médicaments.

Précisons que bien qu'aucun prix de vente ne puisse être garanti pour le Régime public d'assurance médicaments, il n'est pas attendu que le remboursement de ce principe actif sous forme de poudre ait une incidence financière sur le budget de la RAMQ.

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
ABBVIE	Humira (seringue)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
ABBVIE	Humira (stylo)	adalimumab	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (0,8 ml)	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
ABBVIE	Rinvoq	upadacitinib	Co. L.A.	15 mg	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments Médicament d'exception
ABBVIE	Skyrizi	risankizumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	90 mg/ml (0,83 ml)	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Si la décision de la ministre est d’inscrire Skyrizi ^{MC} , à la suite du processus de négociation d’une entente d’inscription.
AMGEN	Enbrel	étanercept	Pd. Inj. S.C.	25 mg	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
AMGEN	Enbrel (seringue)	étanercept	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
AMGEN	Enbrel <i>SureClick</i>	étanercept	Sol. Inj. S.C.	50 mg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
AMGEN	Evenity	romosozumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	90 mg/ml (1,17 ml)	Inscription - Avec conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception
CELGENE	Otezla	apremilast	Co.	30 mg	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique

CELGENE	Otezla (Emballage de départ)	apremilast	Co.	10 mg (4 co.) - 20 mg (4 co.) - 30 mg (19 co.)	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
HOSPIRA	Inflectra	infliximab	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
JANSS. INC	Darzalex	daratumumab	Sol. Perf. I.V.	20 mg/ml (5 ml)	Refus d'inscription	Ajout d'une indication reconnue Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
JANSS. INC	Darzalex	daratumumab	Sol. Perf. I.V.	20 mg/ml (20 ml)	Refus d'inscription	Ajout d'une indication reconnue Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
JANSS. INC	Remicade	infliximab	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
JANSS. INC	Stelara	ustekinumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	45 mg/0,5 ml	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
JANSS. INC	Stelara	ustekinumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	90 mg/1 ml	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
JANSS. INC	Tremfya	guselkumab	Sol. Inj.	100 mg/ml	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Si la décision de la ministre est d’inscrire Tremfya ^{MC} , à la suite du processus de négociation d’une entente d’inscription.
KYOWA	Crystiva	burosumab	Sol. Inj. S.C.	10 mg/ml (1 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Enfants atteints d’hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH)
KYOWA	Crystiva	burosumab	Sol. Inj. S.C.	20 mg/ml (1 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Enfants atteints d’hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH)
KYOWA	Crystiva	burosumab	Sol. Inj. S.C.	30 mg/ml (1 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Enfants atteints d’hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH)

KYOWA	Crystiva	burosumab	Sol. Inj. S.C.	10 mg/ml (1 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique Adultes atteints d'hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH)
KYOWA	Crystiva	burosumab	Sol. Inj. S.C.	20 mg/ml (1 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique Adultes atteints d'hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH)
KYOWA	Crystiva	burosumab	Sol. Inj. S.C.	30 mg/ml (1 ml)	Refus d'inscription	Listes des médicaments Valeur thérapeutique Adultes atteints d'hypophosphatémie liée au chromosome X (XLH)
LILLY	Forteo	tériparatide	Sol. Inj. S.C. (stylo)	250 mcg/ml (2,4 ml et 3 ml)	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception
LILLY	Taltz (seringue)	ixékizumab	Sol. Inj. S.C.	80 mg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
LILLY	Taltz (stylo)	ixékizumab	Sol. Inj. S.C.	80 mg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
MERCK	Keytruda	pembrolizumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/ml (4 ml)	Inscription - Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajout d'une indication reconnue à Inlyta ^{MC} (axitinib) sur les listes des médicaments Modification d'une indication reconnue à Opdivc ^{MC} sur la liste des médicaments - Établissements
MERCK	Renflexis	infliximab	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
NOVARTIS	Cosentyx (seringue)	sécukinumab	Sol. Inj. S.C.	150 mg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
NOVARTIS	Cosentyx (stylo)	sécukinumab	Sol. Inj. S.C.	150 mg/ml (1 ml)	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique

SANOFI	Libtayo	cémiplimab	Sol. Perf. I.V.	50 mg/ml (5 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
SANOFI	Libtayo	cémiplimab	Sol. Perf. I.V.	50 mg/ml (7 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
VALEANT	Siliq (seringue)	brodalumab	Sol. Inj. S.C.	140 mg/ml (1,5 ml)	Inscription - Avec conditions	Modification d'une indication reconnue Liste des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique
		interféron alfa-2b	Pd. Inj. S.C.	1 MUL/ML		Ajout à la Liste du RGAM à la section « Produits pour médicament magistral »
		interféron alfa-2b	Pd. Inj. S.C.	3 MUI/ML		Ajout à la Liste du RGAM à la section « Produits pour médicament magistral »
		nifédipine	Pd.			Ajout à la Liste du RGAM à la section « Produits pour médicament magistral »

