

# ENSEMBLE DES AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN JANVIER 2025

Institut national d'excellence en santé  
et en services sociaux (INESSS)

Date de transmission au ministre de la Santé :  
6 janvier 2025



## TABLE DES MATIÈRES

BALVERSA <sup>MC</sup> .....	4
CARCINOME UROTHÉLIAL LOCALEMENT AVANCÉ NON RÉSECABLE OU MÉTASTATIQUE.....	4
NIOPEG <sup>MC</sup> .....	24
NEUTROPÉNIE LIÉE À LA CHIMIOTHÉRAPIE .....	24
OMLYCLO <sup>MC</sup> .....	27
URTICAIRE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE .....	27
PEXEGRA <sup>MC</sup> .....	32
NEUTROPÉNIE LIÉE À LA CHIMIOTHÉRAPIE .....	32
PRONEXTICA <sup>MC</sup> LIQUID .....	35
DÉFICIT CONGÉNITAL EN ALPHA <sub>1</sub> -ANTITRYPSINE .....	35
RYBREVANT <sup>MC</sup> .....	40
CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES.....	40
SPEVIGO <sup>MC</sup> .....	63
PSORIASIS PUSTULEUX GÉNÉRALISÉ.....	63
XOLAIR <sup>MC</sup> .....	82
URTICAIRE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE .....	82
ZILBRYSQ <sup>MC</sup> .....	87
MYASTHÉNIE GRAVE GÉNÉRALISÉE.....	87
VYVGART <sup>MC</sup> (EFGARTIGIMOD ALFA) .....	112

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

Annexe I : Tableau des recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmises au ministre le 6 janvier 2025 – Médicaments

Annexe II : Tableau des recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmises au ministre le 6 janvier 2025 – Produits sanguins

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 au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

## Conseil d'administration de l'INESSS

### Président

**M. Roger Paquet**, consultant

### Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Comité délibératif permanent – Remboursement et accès

### Absente

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

### Président par intérim

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

### Vice-présidente par intérim

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

### Membres

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

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

**D<sup>r</sup> Alexis Charest-Marcotte**, hémato-oncologue, Hôpital Pierre Le Gardeur, CISSS de Lanaudière

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

**D<sup>re</sup> Lia Gentil**, médecin de famille et médecin-conseil en santé publique au CRSSS de la Baie-James

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

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

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

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

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

**M. Éric Lepage**, pharmacien

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

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

**M<sup>me</sup> Pauline Morin**, responsable de l'évaluation éthique continue, Bureau de la conduite responsable en recherche, Université de Montréal

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

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

**M<sup>me</sup> Mireille Schnitzer**, biostatisticienne, professeure agrégée, Faculté de pharmacie et l'École de Santé Publique, Université de Montréal

**D<sup>re</sup> Sara Victoria Soldera**, oncologue médicale, Centre du cancer des Cèdres, Centre Universitaire de Santé McGill, professeur adjointe, Université McGill

#### **Membres citoyens**

**M<sup>me</sup> Mélanie Gagnon**

**M. Eddy Szczerbinski**

#### **Consultation**

Les spécialités des autres cliniciens consultés sont les suivantes : dermatologie, hématologie, neurologie, oncologie médicale, pharmacie, pneumologie et urologie.

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

Avis transmis au ministre | Janvier 2025

**Marque de commerce :**

Balversa

**Dénomination commune :**

Erdafitinib

**Fabricant :**

Janss. Inc

**Forme :**

- ▶ Comprimé

**Teneurs :**

- ▶ 3 mg
- ▶ 4 mg
- ▶ 5 mg

**Recommandation**



**Inscription – Sous conditions**

Inscription de Balversa<sup>MC</sup> pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique, en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, si les conditions décrites ci-dessous sont respectées.

### Indication évaluée

En monothérapie, pour le traitement du carcinome urothélial (CU) localement avancé non résecable ou métastatique, présentant un variant pathogène du gène *fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3)* sensible au traitement, après l'usage d'au moins 1 intention de traitement, dont 1 anticorps ciblant le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) ou son ligand (PD-L1); si ce traitement a été administré en contexte néoadjuvant ou adjuvant, la progression de la maladie doit avoir eu lieu dans les 12 mois suivants.

### Listes des médicaments concernées

- ▶ *Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicaments
- ▶ *Liste des médicaments – Établissements*

### Conditions

- ▶ Médicament d'exception
- ▶ Atténuation du fardeau économique
- ▶ Accès aux résultats du test compagnon en temps opportun



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

## Indication reconnue pour le paiement

- ◆ En monothérapie, pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique, chez les personnes :
  - dont la tumeur présente un variant pathogène du gène *FGFR3* sensible au traitement;  
et
  - dont la maladie a progressé pendant ou après au moins 1 intention de traitement; si un traitement a été administré en contexte néoadjuvant ou adjuvant, la progression de la maladie doit être survenue au cours des 12 mois suivant son arrêt.  
et
  - dont le cancer a progressé pendant ou après l'administration d'un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1;  
et
  - dont le statut de performance sur 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 prescripteur devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

## Valeur thérapeutique

### Contexte de la maladie et besoin de santé

- ▶ Le carcinome urothélial localement avancé ou métastatique (CU la/m) est une maladie grave et relativement fréquente. Dans la majorité des cas, il s'agit de carcinomes urothéliaux de la vessie (90 %). Environ 10 à 20 % des patients atteints d'un CU la/m présenteraient un variant pathogène du gène du récepteur 3 des facteurs de croissance des fibroblastes (*FGFR3*).
- ▶ Le schéma thérapeutique standard du CU la/m repose sur l'usage d'un doublet de chimiothérapie à base d'un sel de platine en 1<sup>re</sup> intention, suivie d'une immunothérapie ciblant le récepteur de mort cellulaire programmée 1 (*Programmed death 1*, PD-1) ou son ligand (*Programmed death-ligand 1*, PD-L1), soit l'avélumab en entretien ou le pembrolizumab à la suite d'une progression. L'enfortumab védotine est actuellement offert aux patients qui ont déjà reçu une chimiothérapie à base d'un sel de platine et dont le cancer a progressé pendant ou après l'administration d'un anticorps ciblant le PD-1 ou PD-L1.
- ▶ Il existe un besoin de traitements retardant la progression de la maladie, prolongeant la survie et maintenant la qualité de vie des patients, en réduisant les symptômes associés à la maladie et en étant associés à un profil d'innocuité acceptable. Le CU la/m touche particulièrement les personnes âgées ayant de nombreuses comorbidités ; les nouveaux traitements devraient donc pouvoir être utilisés chez cette population fragile.

### Donnée cliniques évaluées

- ▶ L'évaluation de l'erdafitinib s'appuie sur les résultats de l'étude THOR, étude de phase III de bonne qualité méthodologique malgré certaines limites, notamment le devis ouvert. Elle compare l'efficacité et l'innocuité de l'erdafitinib à celles de la chimiothérapie (vinflunine ou docétaxel au choix de l'investigateur) chez les patients atteints d'un CU la/m présentant un variant pathogène sensible du *FGFR3* et ayant progressé après 1 ou 2 intentions de traitement, dont une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1.
- ▶ Le comparateur retenu dans l'étude THOR n'est plus représentatif de la pratique québécoise, puisque l'enfortumab védotine constitue le standard de soins à cette intention de traitement. La chimiothérapie en monothérapie, comme le paclitaxel ou le docétaxel, est plutôt utilisée chez les patients dont la maladie a progressé pendant ou après l'utilisation d'enfortumab védotine.
- ▶ L'étude démontre que l'erdafitinib prolonge la survie sans progression (SSP) de 2,9 mois et la survie globale (SG) de 4,3 mois par rapport à la chimiothérapie. Ces résultats sont statistiquement significatifs et jugés cliniquement significatifs par les cliniciens.
- ▶ Bien que l'incidence d'effets indésirables de tous grades et de grade 3 ou plus dans THOR soit comparable entre l'erdafitinib et la chimiothérapie, le profil d'innocuité est différent entre les 2 groupes. Les toxicités de grade 3 ou plus les plus fréquentes dans le groupe erdafitinib sont le syndrome palmo-plantaire, les stomatites, l'onycholyse et l'hyperphosphatémie. Dans le groupe chimiothérapie, les plus fréquentes étaient la neutropénie et l'anémie. Une réduction de dose due à un effet indésirable a été requise chez 69 % des patients ayant reçu l'erdafitinib, ce qui est attendu par les cliniciens, qui soulignent qu'un suivi proactif des effets indésirables et la possibilité de faire des ajustements limitent les toxicités. Un suivi conjoint en ophtalmologie est requis pour le suivi des toxicités oculaires causées par l'erdafitinib, qui ont affecté 42 % des patients. Les effets indésirables de l'erdafitinib sont jugés acceptables par les cliniciens par rapport à ses bénéfices potentiels. Ils se disent aptes à les prendre en charge



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

puisque'ils s'apparentent aux effets indésirables associés à la prise d'autres inhibiteurs des tyrosines kinases vus dans leur pratique.

- ▶ Les résultats de qualité de vie issus de THOR suggèrent que les patients ayant reçu l'erdafitinib ont maintenu une qualité de vie globalement similaire à celle rapportée par les patients du groupe chimiothérapie. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison de son caractère exploratoire et du devis ouvert de l'étude.
- ▶ Une comparaison indirecte ancree ajustée par appariement suggère que l'efficacité de l'erdafitinib ne semble pas se distinguer de celle de l'enfortumab védotine en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> intention de traitement, après l'administration d'une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1, pour les résultats de SG, de SSP et les taux de réponse. Cette comparaison indirecte présente plusieurs limites méthodologiques qui amènent une incertitude dans l'interprétation des résultats, la plus importante étant l'absence d'information sur la présence de variant pathogène *FGFR3* dans la population ayant reçu l'enfortumab védotine. Les cliniciens jugent toutefois plausible que l'efficacité de l'erdafitinib soit à tout le moins comparable à celle de l'enfortumab védotine. La comparaison indirecte indique que l'innocuité de l'erdafitinib et de l'enfortumab védotine ne se distingue pas en termes de fréquence des effets indésirables, mais leur profil d'innocuité est différent.

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

- ▶ Le prix de vente garanti de 1 comprimé de 3, 4 ou 5 mg d'erdafitinib est de 158,31, 211,08 et 263,85 \$, respectivement. Les coûts de traitement par cycle de 28 jours aux doses quotidiennes de 8 et 9 mg sont de 11 820 et 13 298 \$, respectivement. Ils sont inférieurs à celui de l'enfortumab védotine, dont le coût de traitement par cycle de 28 jours est de 17 715 \$.
- ▶ Une analyse de minimisation des coûts a été réalisée par l'INESSS pour évaluer l'efficience de l'erdafitinib comparativement à l'enfortumab védotine. Il ressort de cette analyse que le coût moyen de traitement de 1 patient par l'erdafitinib est inférieur à celui de l'enfortumab védotine (-23 119 \$ ou -22 %). Toutefois, il est à noter que lors de son évaluation par l'INESSS, ce dernier ([INESSS 2022](#)) n'avait pas été jugé efficient et qu'il a de plus fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle.

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

- ▶ L'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire puisqu'une analyse de minimisation des coûts a été retenue pour évaluer l'efficience de l'erdafitinib.
- ▶ Une analyse pour la détection de variants pathogènes *FGFR3* par séquençage de nouvelle génération (SNG) figure au Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé *Répertoire*. Selon les cliniciens consultés, le statut mutationnel *FGFR3* n'est toutefois pas recherché d'emblée dans la pratique clinique actuellement. Advenant l'inscription de l'erdafitinib sur les listes de médicaments pour l'indication demandée, une hausse de la volumétrie est donc attendue concernant cette analyse et des coûts de l'ordre de 882 000 \$ pour les 3 prochaines années sont prévus sur le budget destiné aux analyses de biologie médicale du MSSS. Une évaluation des modalités d'utilisation de cette analyse dans le cadre du traitement de ces patients a été réalisée dans un avis complémentaire à cette évaluation ([INESSS 2024](#)).
- ▶ La surveillance des toxicités ophtalmiques associées à l'erdafitinib requiert un suivi ophtalmologique régulier durant le traitement, ce qui pourrait nécessiter un nombre de consultations accru et des enjeux d'accès à cette spécialité. Le faible nombre de patients qui seraient admissibles à l'erdafitinib limite toutefois cette incertitude.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sur la valeur thérapeutique et l'ensemble des aspects prévus par la loi

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, les membres du Comité sont d'avis d'inscrire Balversa<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du carcinome urothélial localement avancé ou métastatique (CU la/m) ayant progressé après au moins 1 intention de traitement.

### Appréciation de la valeur thérapeutique

Les membres du Comité reconnaissent unanimement la valeur thérapeutique de l'erdafitinib pour le traitement du CU la/m présentant un variant pathogène du gène du récepteur 3 des facteurs de croissance des fibroblastes (*FGFR3*) et ayant progressé après au moins 1 intention de traitement, dont un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1.

L'appréciation de la valeur thérapeutique repose sur les arguments suivants :

- ▶ Les membres sont sensibles au besoin de santé des personnes atteintes d'un CU la/m, qui ont un pronostic sombre à ce stade de la maladie.
- ▶ Les membres considèrent que les résultats de l'étude THOR, étude de phase III de bonne qualité méthodologique, leur permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'erdafitinib sur la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse objective, bien que le groupe comparateur de chimiothérapie ne constitue plus le standard de soins au Québec à cette intention de traitement.
- ▶ Les membres sont rassurés par le fait que les résultats d'une comparaison indirecte semblent indiquer que l'erdafitinib présente une efficacité comparable à celle de l'enfortumab védotine, mais ils déplorent le manque de données comparatives directes de bonne qualité entre ces 2 traitements.
- ▶ Bien que les membres jugent que les toxicités liées à l'erdafitinib sont importantes, ils les considèrent comme acceptables, puisqu'elles sont associées à un bénéfice clinique pour les patients et semblent pouvoir être prises en charge adéquatement par les équipes traitantes. Considérant qu'un haut pourcentage de patients dans THOR ont eu besoin d'une diminution ou d'une interruption de la dose en raison d'une toxicité liée au traitement, les membres soulignent qu'un suivi proactif et rapproché des patients est essentiel afin de prévenir l'apparition ou l'aggravation des effets indésirables.
- ▶ Globalement, les membres jugent que l'erdafitinib répond à un besoin de santé en offrant une option supplémentaire de traitement. Ils soulignent qu'il est intéressant de disposer d'une thérapie ciblée par voie orale et d'un traitement au profil d'innocuité différent pour le traitement de cette maladie grave.

### Appréciation des autres aspects prévus par la loi

- ▶ Le coût sur une période de 1 an de l'erdafitinib est inférieur à celui de l'enfortumab védotine. Malgré ce constat, les membres soulignent que l'enfortumab védotine n'avait pas été jugé efficient lors de son évaluation par l'INESSS. Par conséquent, ils estiment que cela justifie une condition d'atténuation du fardeau économique et que l'inscription de l'erdafitinib ne devrait se faire qu'à coût nul, ou être générateur d'économies pour le régime général d'assurance médicaments ou les établissements de santé, et ce, en considérant les rabais et ristournes confidentielles des ententes d'inscription en vigueur pour son comparateur.
- ▶ Les membres considèrent que l'administration par voie orale de l'erdafitinib est intéressante pour la réduction des ressources du système de santé nécessaires à la préparation et à l'administration des thérapies intraveineuses. Ils estiment que la prise orale à domicile de la médication pourrait également être perçue favorablement par les patients.
- ▶ Les membres soulignent toutefois que le suivi des effets indésirables de l'erdafitinib nécessite plusieurs ressources qui s'ajoutent aux visites médicales et aux tests de routine. Ils mentionnent notamment le suivi ophtalmologique



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

requis pour la mise en œuvre du traitement qui représente un fardeau additionnel pour le patient. De plus, une incertitude persiste quant à l'accessibilité de cette ressource spécialisée dans tous les centres.

- ▶ Les membres soulignent que le délai d'obtention du statut mutationnel *FGFR3* ne devrait pas entraver l'accès à l'erdafitinib et que les résultats devraient être obtenus en temps opportun pour la prise de décision thérapeutique.

### Conclusion basée sur la prise en compte de l'ensemble des aspects

Étant donné que l'erdafitinib procure des bénéfices cliniques, notamment sur la survie des patients atteints d'un CU la/m, et que sa toxicité, bien qu'importante, puisse être prise en charge par les équipes traitantes, les membres jugent que le remboursement de l'erdafitinib pour le traitement du CU la/m présentant un variant pathogène du gène *FGFR3* et ayant progressé après au moins 1 intention de traitement constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue, si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique et si les résultats du test compagnon étaient obtenus en temps opportun.

### Recommandation au ministre

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

## ÉVALUATION

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

### Description du médicament

L'erdafitinib est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase des récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes (*fibroblast growth factor receptor* ou FGFR). Il inhibe plus précisément les FGFR 1, 2, 3 et 4. L'inhibition du FGFR par l'erdafitinib entraîne un blocage de la phosphorylation et de la signalisation des cellules cancéreuses porteuses d'un variant pathogène *FGFR*, ce qui mène à leur mort cellulaire.

L'erdafitinib s'administre par voie orale en continu. La dose de départ recommandée est 8 mg 1 fois par jour. Il est prévu de porter la dose à 9 mg 1 fois par jour après 14 à 21 jours de traitement, selon les concentrations sériques de phosphate, qui est un biomarqueur pharmacodynamique de l'inhibition du FGFR. La dose peut être augmentée si la concentration sérique de phosphate est inférieure à 2,9 mmol/l et que le patient ne présente pas de toxicité significative liée au médicament. Le traitement est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'erdafitinib est indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable localement avancé ou métastatique, présentant des altérations génétiques du *FGFR3* sensibles au traitement, et dont la maladie a progressé pendant ou après au moins une ligne de traitement, y compris au cours des 12 mois après un traitement néoadjuvant ou adjuvant. L'erdafitinib ne doit pas être utilisé pour le traitement de patients qui sont admissibles à un traitement par un inhibiteur du PD-1 ou par un inhibiteur du PD-L1, et qui n'ont pas reçu de tels traitements au préalable. Le traitement par l'erdafitinib doit être instauré après confirmation par un test validé de la présence sur le *FGFR* d'une altération génétique sensible au traitement ».

## Contexte de l'évaluation

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de Balversa<sup>MC</sup> faite par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

## Valeur thérapeutique

### Contexte de la maladie

Le carcinome urothélial (CU) est une maladie grave et relativement fréquente. La plupart des cas prennent naissance dans la vessie (90 %); cependant, ils peuvent aussi se développer dans le bassinet du rein (8 %) ou au niveau des uretères ou de l'urètre (2 %) (NCCN 2024). Le nombre de nouveaux cas de cancer de la vessie est estimé à 3 380 au Québec en 2023, tandis que 627 patients en sont décédés en 2021 (statistique la plus récente) ([Statistiques du Registre québécois du cancer 2024](#)). Au Canada, le cancer de la vessie représente le 5<sup>e</sup> des cancers le plus fréquemment diagnostiqués et la 9<sup>e</sup> cause de décès par cancer (Statistiques canadiennes sur le cancer 2023, [Statistiques du Registre québécois du cancer](#)).

Le tabagisme est le principal facteur de risque d'apparition d'un CU, étant associé à près de 50 % des cas. Une prédisposition génétique, la radiothérapie pelvienne et l'exposition professionnelle ou environnementale à certains carcinogènes sont également des facteurs de risque connus (Babjuk 2022, Deininger 2021). Le CU touche jusqu'à 4 fois plus souvent l'homme que la femme, et sa fréquence augmente avec l'âge. À cet égard, l'âge médian au diagnostic est d'environ 73 ans (NCI 2024). Le taux de survie relative à 5 ans varie selon plusieurs facteurs, dont le stade de la maladie. Un mauvais état de santé général des patients et la présence de métastases viscérales sont des facteurs de mauvais pronostic qui réduisent significativement la survie. Le taux de survie à 5 ans dans le cas du cancer de la vessie avancé est de 40 %; il chute à 9 % en présence de métastases (SEER 2024).

La majorité des CU sont diagnostiqués à un stade relativement précoce, non invasif sur le plan musculaire (environ 70 %) et sont efficacement traités par une chirurgie transurétrale, accompagnée ou non d'un traitement adjuvant intravésical (Patel 2020). Une récurrence peut toutefois survenir, et chez jusqu'à 20 % des patients, la maladie évolue vers un stade localement avancé avec atteinte musculaire, conduisant souvent à des métastases à distance (Chism 2017, Patel 2020, Yu 2017). De plus, 20 à 30 % des patients présentent d'emblée une maladie invasive sur le plan musculaire et 10 à 15 % une maladie localement avancée ou métastatique (Bellmunt 2022, Chism 2017, Patel 2020).

Les variants pathogènes *FGFR3* sont parmi les altérations les plus fréquentes en CU. Elles sont plus communes aux stades précoces, représentant environ 50 % des patients, alors qu'il est estimé qu'environ 10 à 20 % des carcinomes urothéliaux de stade 2 ou plus, soit avec envahissement de la couche musculaire, présentent un variant pathogène *FGFR3* (Knowles 2015, Pietzak 2017, Yu 2024). Selon des données de vie réelle au Canada et les cliniciens consultés, la prévalence des variants pathogènes *FGFR3* dans un contexte de carcinome urothélial avancé pourrait être moindre, soit inférieure à 10 % (Moria 2024).

Certains patients présentant une maladie localisée se verront offrir un traitement systémique néoadjuvant ou adjuvant, dont la chimiothérapie, selon le stade de la maladie et le risque de récurrence. Par ailleurs, le nivolumab (Opdivo<sup>MC</sup>),



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

inhibiteur du PD-1, peut être offert en traitement adjuvant pour 12 mois chez les patients dont le CU infiltrant le muscle a été réséqué et dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant le PD-L1 est d'au moins 1 %, sous certaines conditions ([INESSS 2023](#)).

Chez les patients présentant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique (CU la/m), le traitement de 1<sup>re</sup> intention privilégié est une chimiothérapie associant la cisplatine ou la carboplatine avec la gemcitabine. Après l'usage d'un sel de platine, les immunothérapies ciblant le PD-1 ou le PD-L1 sont privilégiées puisqu'elles sont généralement peu toxiques et que certaines ont démontré un avantage de survie par rapport aux thérapies usuelles (Bellmunt 2017, Powles 2020). Ces immunothérapies peuvent être administrées comme traitement d'entretien ou à la progression de la maladie. Chez les patients dont la maladie n'a pas progressé après l'administration de 4 à 6 cycles de chimiothérapie à base d'un sel de platine, l'avélumab (Bavencio<sup>MC</sup>), inhibiteur du PD-L1, peut être administré en traitement d'entretien jusqu'à la progression ([INESSS 2021](#)). Le pembrolizumab (Keytruda<sup>MC</sup>), inhibiteur du PD-1, est quant à lui le traitement de choix lorsque la maladie progresse après la chimiothérapie à base d'un sel de platine ([INESSS 2018](#)). Lorsque la maladie progresse après une chimiothérapie à base d'un sel de platine et d'un inhibiteur du PD-1 ou PD-L1, l'enfortumab védotine (Padcev<sup>MC</sup>) peut être employé ([INESSS 2022](#)). D'autres chimiothérapies, comme le docétaxel ou le paclitaxel, sont également des options qui peuvent être offertes pour le CU la/m récidivant. Les meilleurs soins de soutien sont offerts aux patients ne pouvant ou ne voulant pas recevoir l'un de ces traitements.

Il est à noter que l'association enfortumab védotine et pembrolizumab a fait l'objet d'une recommandation d'ajout d'une indication reconnue avec conditions par l'INESSS pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention du CU la/m ([INESSS 2024](#)).

### **Besoin de santé**

Malgré les avancées récentes dans le traitement du CU la/m, le pronostic des patients est très limité. Il existe toujours un besoin de traitements retardant la progression de la maladie, prolongeant la survie et maintenant la qualité de vie des patients, en réduisant les symptômes associés à la maladie et en étant associés à un profil d'innocuité acceptable. Le CU la/m touche particulièrement les personnes âgées ayant de nombreuses comorbidités; les nouveaux traitements devraient donc pouvoir être utilisés chez cette population.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, les résultats de la cohorte 1 de l'étude THOR (Loriot 2023), sont retenus pour l'évaluation. De plus, l'INESSS a apprécié une comparaison indirecte ajustée par appariement, réalisée par le fabricant (Van Sanden 2024).

### **Étude THOR (cohorte 1)**

#### Devis, but et population

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, ouvert et à répartition aléatoire, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'erdafitinib à celles des chimiothérapies, soit le docétaxel ou la vinflunine, au choix de l'investigateur. Il a été réalisé sur 266 adultes atteints d'un CU la/m porteurs d'un ou plusieurs variants pathogènes des gènes *FGFR2* ou *FGFR3*. Ces patients devaient notamment avoir reçu 1 ou 2 intentions de traitement antérieures, y compris un anticorps ciblant le PD-1 ou PD-L1. Une progression dans les 12 mois après une chimiothérapie ou une immunothérapie adjuvante ou néoadjuvante était considérée comme une intention de traitement admissible. Les patients inclus devaient avoir un statut fonctionnel sur l'ECOG de 0 à 2.

#### Répartition, stratification et traitements

La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon le statut de performance (0, 1 ou 2), la présence de métastases viscérales (oui ou non) et la région géographique (Amérique du Nord, Europe ou reste du monde). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir :

- L'erdafitinib par voie orale à la dose de 8 mg 1 fois par jour, avec augmentation selon les concentrations sériques de phosphate et la tolérabilité à 9 mg 1 fois par jour après 14 jours de traitement.
- ou



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

- La chimiothérapie au choix de l'investigateur, soit le docétaxel à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> ou la vinflunine à 320 mg/m<sup>2</sup>, administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines.

Le traitement était cessé à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite.

#### Traitement subséquent

La permutation des groupes était permise. À la progression, les patients du groupe chimiothérapie pouvaient recevoir l'erdafitinib.

#### Paramètre(s) d'évaluation et plan statistique

Le paramètre d'évaluation principal est la survie globale (SG). Les paramètres d'évaluation secondaires incluent la survie sans progression (SSP), le taux de réponse objective (TRO), la durée de la réponse, l'innocuité et la qualité de vie. Les paramètres de réponse sont évalués par l'investigateur et confirmés par un comité indépendant, selon les critères d'évaluation RECIST v1.1. Un paramètre exploratoire pour le taux de réponse objective confirmé était également ajouté, une confirmation n'étant pas requise d'emblée dans les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009).

Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), la survie globale, la survie sans progression, le taux de réponse objective et le paramètre de qualité de vie « temps avant la détérioration des symptômes du cancer de la vessie » ont été testés selon une approche hiérarchisée. La méthode statistique de O'Brien-Fleming a été employée afin de contrôler, selon un seuil bilatéral de 5 %, l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha) lors des analyses sur ces paramètres. Une analyse intermédiaire d'efficacité et de futilité était prévue après 136 décès (correspondant à 65 % des événements requis en vue de l'analyse finale), avec révision par le comité indépendant pour décision de poursuivre l'étude ou non. Le seuil alpha alloué pour l'analyse intermédiaire était de 1,1 %.

Les principaux résultats de l'analyse intermédiaire, obtenus dans la population en intention de traiter après un suivi médian de 15,9 mois, sont présentés dans le tableau suivant. En fonction de l'indication de Balversa<sup>MC</sup> par Santé Canada, seuls les résultats des patients ayant reçu un anticorps ciblant le PD-1 ou PD-L1 dans une intention de traitement antérieure (cohorte 1) sont considérés dans les présents travaux.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 THOR – Cohorte 1<sup>a</sup> (Loriot 2023)

Paramètre d'évaluation	Erdafitinib (n = 136)	Chimiothérapie (n = 130)	Paramètre (RRI ou RR) (IC95 %); valeur p
Survie globale médiane <sup>b</sup>	12,1 mois	7,8 mois	RRI 0,64 (0,47 à 0,88) p = 0,005 <sup>c</sup>
Taux de survie <sup>b</sup> à 6 mois à 12 mois	85 % 51 %	66 % 38 %	nd
Survie sans progression médiane <sup>b</sup>	5,6 mois	2,7 mois	RRI 0,58 (0,44 à 0,78) p < 0,001 <sup>c</sup>
Taux de réponse tumorale objective <sup>d</sup>	45,6 %	11,5 %	RR 3,94 (2,37 à 6,57) p < 0,001 <sup>c</sup>
Réponse complète Réponse partielle	6,6 % 39,0 %	0,8 % 10,8 %	
Taux de réponse tumorale objective confirmée <sup>e</sup>	35,3 %	8,5 %	RR 4,16 (2,27 à 7,64)
Durée de la réponse médiane	4,9 mois	5,6 mois	RRI 0,85 (0,43 à 1,66)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RR : Risque relatif; RRI : Rapport des risques instantanés.

- a Analyse intermédiaire de la cohorte 1 après un suivi médian de 15,9 mois (18,0 mois dans le groupe erdafitinib et 14,9 mois dans le groupe chimiothérapie) dans la population en intention de traiter.
- b Résultat évalué selon l'estimateur de Kaplan-Meier.
- c Le résultat obtenu est statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,019 (test bilatéral).
- d Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* version 1.1 (RECIST v1.1) (Eisenhauer 2009). Évaluation par l'investigateur.
- e Définie par 2 évaluations consécutives ou plus par l'investigateur.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique et d'un niveau de preuve élevé (phase III, multicentrique, comparative, à répartition aléatoire), bien qu'elle comporte certaines limites.
- L'essai n'est pas réalisé à l'insu des participants ni des investigateurs, ce qui pourrait entraîner un biais de détection sur les paramètres subjectifs, dont l'évaluation de la réponse, l'innocuité et la qualité de vie. Toutefois, compte tenu du caractère objectif du paramètre principal de SG et de la voie d'administration différente entre les comparateurs, le devis ouvert est jugé acceptable. Le risque de biais de détection est également atténué par l'utilisation de critères reconnus d'évaluation (RECIST v1.1) et par la révision des données d'efficacité et d'innocuité par un comité indépendant au moment de l'analyse intermédiaire.
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles. Peu de patients ont été perdus de vue au suivi (2 patients dans le groupe chimiothérapie).
- L'évaluation de l'efficacité a été évaluée dans la population en intention de traitement, ce qui est adéquat. Toutefois, davantage de patients du groupe chimiothérapie n'ont pas reçu le traitement à l'étude (18 patients dans le groupe chimiothérapie contre 1 dans le groupe erdafitinib). Dans la majorité des cas (12 patients), le traitement n'a pas été reçu en raison de la décision du patient. Une analyse de sensibilité pour les paramètres d'efficacité a toutefois été menée dans la population d'innocuité, soit tous les patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, afin de réduire le risque de biais d'attrition.
- L'étude comporte un nombre suffisant de participants selon le calcul de la taille d'échantillonnage réalisé au préalable. La stratification est effectuée selon des éléments jugés pertinents. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes. Parmi les facteurs de stratification, un déséquilibre est observé entre la proportion de patients avec un ECOG 0 dans le groupe erdafitinib (46 %) contre le groupe chimiothérapie (39 %). De plus, les patients sont un peu plus jeunes dans le groupe erdafitinib (43 % de patients âgés de < 65 ans dans le groupe erdafitinib contre 35 % dans le groupe chimiothérapie). Ces déséquilibres pourraient être à l'avantage du groupe erdafitinib.
- Le paramètre d'évaluation principal ainsi que les paramètres secondaires clés sont jugés cliniquement pertinents.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants. À cet égard, l'inclusion des paramètres secondaires de SSP et de TRO dans la séquence hiérarchique permet d'apprécier l'effet de l'erdafitinib sans le biais de confusion associé aux traitements subséquents.
- La durée médiane du suivi (15,9 mois) est adéquate pour l'évaluation du paramètre principal compte tenu du stade avancé de la maladie.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont standards et jugés adéquats.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci sont en majorité des hommes (71 %) d'un âge médian de 67 ans. La plupart sont d'origine caucasienne (54 %) ou asiatique (29 %), et 5 % des patients ont été recrutés en Amérique du Nord. La majorité présente un statut de performance sur l'ECOG de 0 (43 %) ou 1 (48 %). La tumeur primaire est localisée au niveau des voies urinaires inférieures chez 67 % des patients et des métastases viscérales sont présentes chez 74 % des patients. Aucun patient présentant un variant pathogène *FGFR2* n'a été recruté dans l'étude.
- La majorité des patients (70 %) ont reçu 2 intentions de traitement avant de recevoir l'erdafitinib et la plupart (89 %) ont reçu une chimiothérapie antérieure (à base de cisplatine chez 51 % et de carboplatine chez 29 % des patients). Les intentions de traitement antérieures reçues correspondent aux standards de traitement utilisés en CU la/m au Québec.
- De l'avis des cliniciens consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie, bien que certaines différences soient notées, notamment l'âge médian des patients qui est un peu plus bas que ce qui est attendu en pratique clinique. En revanche, le pourcentage de patients ayant un ECOG de 2 (9 %) correspond à ce que les cliniciens observent en pratique.
- Le docétaxel et la vinflunine ne sont plus des traitements comparateurs représentatifs de la pratique québécoise, puisque l'enfortumab védotine constitue le standard de soins actuel à cette intention de traitement. De plus, la vinflunine n'est pas commercialisée au Canada. La chimiothérapie en monothérapie est plutôt utilisée chez les patients dont la maladie a progressé pendant ou après l'utilisation d'enfortumab védotine. Selon les cliniciens consultés, le paclitaxel est davantage utilisé dans la pratique en raison de son profil de tolérance favorable. Ils estiment toutefois que l'efficacité de ces différentes chimiothérapies est équivalente. Le choix du comparateur de chimiothérapie au choix de l'investigateur est néanmoins jugé acceptable, puisqu'il s'agissait du traitement standard au moment où l'étude THOR a débuté.

### Efficacité

Les résultats de l'analyse intermédiaire, réalisée après un suivi médian de 15,9 mois, démontrent que l'erdafitinib prolonge de façon statistiquement significative la SG médiane des patients atteints d'un CU la/m après un traitement par un anticorps ciblant le PD-1 ou PD-L1, comparativement à la chimiothérapie composée de docétaxel ou de vinflunine, avec un bénéfice de 4,3 mois. Ce bénéfice est corroboré par l'évaluation des événements par un comité indépendant et par une analyse de sensibilité réalisée dans la population d'innocuité. Le bénéfice est également uniforme dans la plupart des sous-groupes prédéfinis. Les résultats démontrent aussi une prolongation statistiquement significative de 2,9 mois de la SSP en faveur de l'erdafitinib. Les patients recevant l'erdafitinib ont 4 fois plus de chances d'obtenir une réponse au traitement. Toutefois, la durée de la réponse médiane est similaire d'un groupe à l'autre, soit d'environ 5 mois.

### Innocuité

Des effets indésirables de tous grades sont survenus chez 99 % des patients du groupe erdafitinib et 97 % des patients du groupe chimiothérapie. Les toxicités de grade 3 ou plus sont survenues à la même fréquence dans les 2 groupes, soit 46 %. Leur nature diffère toutefois, les plus fréquentes concernant l'erdafitinib étant le syndrome palmo-plantaire (10 %), les stomatites (8 %), l'onycholyse (6 %) et l'hyperphosphatémie (5 %). Pour la chimiothérapie, il s'agit plutôt d'effets indésirables d'ordre hématologique tels que la neutropénie (14 %) et l'anémie (8 %). Les effets indésirables sont regroupés pour tout le groupe chimiothérapie, ce qui rend impossible de différencier le profil d'innocuité du docétaxel de celui de la vinflunine.



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

Parmi les toxicités d'intérêt, la toxicité ophtalmique de tous grades s'est produite chez 42 % des patients du groupe erdafitinib, dont 2 % de grade 3 ou plus. La rétinopathie séreuse centrale s'est présentée chez 17 % des patients, dont 2 % de grade 3 ou plus. Un suivi proactif ophtalmologique est requis afin de prévenir et de prendre en charge ce type de toxicité. L'hyperphosphatémie est aussi une toxicité attendue avec l'erdafitinib, l'ajustement des doses étant guidé par la phosphatémie. Elle a été observée chez 80 % des patients, dont 5 % de grade 3 ou plus, et a nécessité l'utilisation d'un chélateur de phosphore, le sevelamer, chez ■■■ % des patients.

Les effets indésirables ont mené à l'arrêt du traitement chez 8 % des patients recevant l'erdafitinib et chez 13 % de ceux recevant la chimiothérapie. Le pourcentage de participants pour lesquels une réduction de la dose (69 % contre 24 %) ou un arrêt temporaire du traitement (72 % contre 31 %) ont été requis est supérieur dans le groupe ayant reçu l'erdafitinib. Le taux de décès liés aux effets indésirables attribuables au traitement est de 0,7 % pour l'erdafitinib et 5,4 % pour la chimiothérapie.

### Qualité de vie

Une analyse de la qualité de vie a été réalisée dans le cadre de l'étude THOR. Celle-ci a été évaluée à l'aide du paramètre de « délai avant la détérioration des symptômes du cancer de la vessie » et des questionnaires *Functional Assessment of Cancer Therapy – Bladder (FACT-BI)*, *EuroQol Group-5 Dimension-5 Level (EQ-5D-5L)* et *Patient Global Impression of Severity (PGI-S)*, qui sont des outils reconnus et validés.

Le paramètre de « délai avant la détérioration des symptômes du cancer de la vessie » était un paramètre secondaire inclus dans la séquence hiérarchisée du plan statistique. Il a été évalué à partir de 3 paramètres du questionnaire FACT-BI. Un plus grand nombre de patients a été censuré dans le groupe chimiothérapie, soit ■■■ % contre ■■■ %, en raison notamment d'une progression de la maladie, du décès ou de raisons autres. Les résultats de ce paramètre secondaire ne démontrent aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

Les taux de remplissage des questionnaires étaient élevés au départ (> ■■■ % chez les patients), et ce jusqu'au cycle 10 pour les 2 groupes de traitement. Les taux ont toutefois chuté à moins de ■■■ % après cette période. Les scores de base des patients étaient balancés entre les 2 groupes. Les résultats suggèrent que la qualité de vie s'est maintenue lorsque les patients étaient en traitement, sans différence entre les 2 groupes. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée en raison de son caractère exploratoire et du devis ouvert de l'étude.

### **Comparaison indirecte**

Le comparateur jugé le plus approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'erdafitinib pour le traitement du CU la/m est l'enfortumab védotine, traitement standard au Québec après une progression avec un inhibiteur du PD-1 ou PD-L1. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement (Van Sanden 2024). Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'erdafitinib à celles de l'enfortumab védotine.

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

- Les données cliniques concernant l'erdafitinib ont été obtenues chez les patients de la population en intention de traiter de l'étude THOR, réalisée sur 266 adultes. L'extraction des données de cet essai provient d'une analyse intermédiaire à la date butoir du 15 janvier 2023.
- Quant aux données cliniques agrégées sur le comparateur, elles sont issues de l'analyse finale de l'étude EV-301 à la date butoir du 15 juillet 2020 (Powles 2021). Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, ouverte et à répartition aléatoire ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'enfortumab védotine à celle des chimiothérapies (paclitaxel, docétaxel ou vinflunine) au choix de l'investigateur. Cette étude a été réalisée sur 608 adultes ayant un CU la/m, après au moins 1 intention de traitement incluant un inhibiteur du PD-1 ou PD-L1. Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude EV-301 ont été appliqués à la population de THOR.
- Les 136 patients du groupe erdafitinib de l'étude THOR ont été appariés aux 301 participants de EV-301 recevant l'enfortumab védotine à l'aide d'un score de propension.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 covariables utilisées dans le processus d'appariement afin d'équilibrer les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients étaient le score de Bellmunt, l'ECOG (0 ou 1), la présence de métastases hépatiques ou viscérales, l'origine de la maladie primaire (tractus urinaire haut, vessie ou autre), le statut tabagique, les antécédents de diabète ou l'hyperglycémie, la région géographique (Europe de l'Ouest, États-Unis ou reste du monde), l'âge médian ( $\geq 75$  ans ou  $< 75$  ans) et le sexe. Elles ont été jugées pertinentes, car elles pourraient constituer des modificateurs d'effet ou des facteurs confondants. Bien que la majorité des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude EV-301 ait été appliquée à la cohorte de THOR, il demeure que certains n'ont pas pu être respectés. En effet, l'information sur le statut mutationnel *FGFR3* n'était pas connue et n'a donc pas été considérée pour les patients de l'étude EV-301. Cela constitue une limite importante de cette comparaison, car l'efficacité de l'enfortumab védotine n'est pas définie auprès de cette population. De plus, le pronostic de ces patients comparativement à celui des personnes atteintes d'un CU la/m porteur d'un variant pathogène *FGFR3* n'est pas bien déterminé.
- Après appariement, la taille de l'échantillon des patients de l'étude THOR s'est considérablement réduite, soit de 53 % de la cohorte. Cette attrition importante découle de la grande hétérogénéité entre les cohortes des études évaluées et augmente le niveau d'incertitude des conclusions qui peuvent en être tirées.
- Cette comparaison indirecte est ancrée par un comparateur commun, la chimiothérapie. Bien que l'étude EV-301 inclue une chimiothérapie supplémentaire, soit le paclitaxel en plus du docétaxel et de la vinflunine, toutes ces monochimiothérapies sont jugées équivalentes en termes d'efficacité par les cliniciens consultés.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont notamment la survie globale et la survie sans progression. Il existe une différence en ce qui a trait à la collecte des données pour ce dernier paramètre. En effet, les suivis étaient faits toutes les 8 semaines dans l'étude EV-301, et toutes les 6 semaines dans THOR. Il n'est pas attendu que cela puisse introduire un biais significatif dans l'appréciation de cette comparaison indirecte. Les 2 études utilisaient les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009) pour évaluer la réponse.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie.

Bien que la comparaison indirecte ancrée présente des limites importantes, les résultats ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les 2 traitements pour le critère principal de SG. Aucune différence n'est notée non plus pour les paramètres secondaires de SSP, TRO et taux de réponses confirmées. Les résultats suggèrent que l'efficacité de l'erdafitinib ne semble pas se distinguer de celle de l'enfortumab védotine, mais les incertitudes inhérentes à cette comparaison indirecte limitent tout de même son interprétation. Aucune différence statistiquement significative n'est démontrée pour les paramètres d'innocuité. Le profil d'innocuité des 2 traitements est toutefois différent.

### Perspective du patient

Au cours de l'évaluation de l'erdafitinib, l'INESSS n'a reçu aucune communication de patients ou d'associations.

### Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu 2 communications de groupes de cliniciens, soit du Comité de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques (CEPSP) et de la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent également de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens font état d'un besoin de santé important chez les patients atteints d'un CU la/m, puisque peu d'options s'offrent à ceux dont la maladie a progressé à la suite d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine et d'une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le PD-L1. Le pronostic de ces patients demeure défavorable. En effet, les cliniciens estiment que les patients qui subissent des rechutes rapides à la suite d'un traitement de 1<sup>re</sup> intention auraient moins de chances de répondre à un traitement subséquent, et pourraient avoir une survie médiane entre 9 et 12 mois. Bien que la valeur pronostique de la présence d'un variant pathogène *FGFR3* ne soit pas bien définie, les cliniciens avancent que ces patients pourraient avoir un moins bon pronostic que les autres, notamment, car ils pourraient moins bien répondre à l'immunothérapie. Les cliniciens reconnaissent que l'enfortumab védotine, qui est le standard de traitement au Québec à ce stade de la maladie, ainsi que la chimiothérapie à base de taxane ont une efficacité modeste et peuvent présenter



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

des effets indésirables parfois difficiles à tolérer, particulièrement chez la population atteinte d'un CU, qui touche souvent des personnes âgées ayant de nombreuses comorbidités.

Les résultats de l'étude THOR sont jugés cliniquement significatifs par les cliniciens consultés. Les gains de SG et de SSP appuient l'utilisation de l'erdafitinib en pratique. Ils estiment que la population à l'étude est représentative des patients rencontrés dans leur pratique. Les cliniciens soulignent l'importance d'avoir inclus des patients ayant un ECOG de 2 dans l'étude, car ceux-ci sont souvent exclus des essais cliniques. Bien qu'ils soulèvent certaines incertitudes quant au choix du comparateur qui ne constitue plus le standard de traitement au Québec, ils soulignent que la chimiothérapie était le standard de soins au moment de la réalisation de l'étude THOR, ce qui en fait un choix acceptable. Les chimiothérapies comme le docétaxel, le paclitaxel ou la vinflunine, qui peuvent être utilisées à ce stade de la maladie, sont jugées équivalentes en termes d'efficacité.

Les cliniciens notent que les profils de toxicités associées à l'erdafitinib et à la chimiothérapie sont très différents. Ils soulignent que les effets indésirables spécifiques à l'erdafitinib sont similaires à ceux observés avec d'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase utilisés pour d'autres cancers, et se disent aptes à réaliser le suivi et la prise en charge de ceux-ci. Ils reconnaissent l'importance de faire une gestion proactive des effets indésirables afin de prévenir leur apparition ou leur détérioration, par exemple pour la prise en charge de l'hyperphosphatémie ou de la toxicité oculaire. La possibilité de faire des ajustements de dose en fonction de la toxicité est importante aux yeux des cliniciens, qui rapportent que cela peut grandement favoriser la tolérabilité de la thérapie et ainsi permettre la poursuite du traitement. Pour cette raison, ils estiment que la grande proportion de patients ayant eu une réduction de dose d'erdafitinib dans THOR comparativement à la chimiothérapie est attendue et appropriée. Ils soulignent également que la prise orale en continu de l'erdafitinib est plus propice aux ajustements de dose fréquents, contrairement à la chimiothérapie administrée de façon cyclique. Les cliniciens remarquent que la chimiothérapie est difficile à tolérer pour les patients et qu'il est pertinent d'avoir d'autres options de traitement ayant des profils d'innocuité différents. Concernant la thérapie de soutien requise pour les patients ayant reçu l'erdafitinib, les cliniciens remarquent que le sevelamer, qui a été utilisé pour la prise en charge de l'hyperphosphatémie de certains patients dans THOR, n'est pas inscrit sur les listes des médicaments pour cette indication. Des options de rechange, comme le carbonate de calcium, sont toutefois offertes.

Concernant la qualité de vie dans l'étude THOR, les cliniciens sont rassurés qu'il n'y ait pas de signal défavorable quant à l'impact du traitement sur la qualité de vie, mais jugent que ces résultats ne permettent pas de tirer de conclusion certaine quant à celle-ci.

Concernant la comparaison indirecte entre l'erdafitinib et l'enfortumab védotine, les cliniciens sont d'avis que les résultats sont difficiles à interpréter en raison des limites méthodologiques. Néanmoins, ils sont rassurés du fait que la comparaison indirecte semble indiquer que les 2 traitements sont comparables en termes d'efficacité. En effet, ils pensent que les patients porteurs d'un variant pathogène *FGFR3* pourraient avoir un moins bon pronostic que les autres patients, ce qui pourrait les désavantager dans ce type de comparaison. Les cliniciens sont d'avis que le profil d'innocuité des 2 traitements est très différent et qu'il n'est pas possible de donner un avantage à un traitement ou à l'autre sur ce plan.

En termes d'organisation des soins, les cliniciens sont d'avis que la prise par voie orale de l'erdafitinib présente un avantage, puisqu'un traitement oral libérerait des ressources humaines et matérielles dans les cliniques externes d'oncologie, contrairement aux comparateurs qui s'administrent par voie intraveineuse. Ils estiment que la fréquence des suivis médicaux requis pour la prise en charge des patients traités par erdafitinib, enfortumab védotine ou chimiothérapie est très similaire. Toutefois, un suivi conjoint additionnel en ophtalmologie doit être instauré dès l'amorce du traitement par erdafitinib. Considérant le faible nombre attendu de patients qui seraient admissibles à l'erdafitinib, les cliniciens sont d'avis que l'accès à cette ressource spécialisée ne devrait pas constituer un enjeu.

Somme toute, les cliniciens sont d'avis que les résultats obtenus avec l'erdafitinib dans l'essai THOR appuient son utilisation comme traitement du CU la/m en progression à la suite d'une immunothérapie. L'erdafitinib représente une



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

option de traitement supplémentaire pour les patients dont la tumeur présente un variant pathogène *FGFR3*. Les cliniciens mentionnent que le choix de traitement entre l'erdafitinib et l'enfortumab védotine se ferait en fonction des comorbidités du patient et de ses préférences pour les paramètres d'innocuité et la voie d'administration.

Les cliniciens consultés ont rapporté que la combinaison enfortumab védotine avec pembrolizumab (EV-P) comme traitement de 1<sup>re</sup> intention pour le CU la/m est déjà utilisée dans certains centres au Québec, notamment en ayant recours à un programme de compassion. Cette association a fait l'objet d'une recommandation d'ajout d'une indication reconnue avec conditions en décembre 2024 ([INESSS 2024](#)). Advenant l'ajout de cette indication à la *Liste des médicaments – Établissement*, il est attendu que ce traitement devienne le standard de soins au Québec. Dans ce scénario, les cliniciens estiment que la chimiothérapie à base d'un sel de platine deviendrait le traitement de 2<sup>e</sup> intention privilégié en CU la/m, pour les patients qui y seraient admissibles. Ils reconnaissent que cette modification de la séquence de traitement amène une certaine incertitude dans l'évaluation de la validité externe de l'étude THOR, puisqu'aucun patient n'a reçu la combinaison EV-P comme intention de traitement antérieure. De plus, l'erdafitinib n'a pas été comparé à la chimiothérapie à base d'un sel de platine. Malgré ces éléments, les cliniciens jugent raisonnable d'utiliser l'erdafitinib à la suite d'une progression durant l'EV-P, pour les patients présentant un variant pathogène *FGFR3*. Le choix entre la chimiothérapie à base d'un sel de platine ou de l'erdafitinib serait fait en fonction de l'état de santé du patient, de son admissibilité à un sel de platine et de ses préférences en termes d'effets indésirables et de voie d'administration. Les cliniciens expliquent qu'ils pourraient aussi utiliser l'erdafitinib à la suite d'une progression avec le traitement EV-P puis d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine (donc en 3<sup>e</sup> intention de traitement).

L'appréciation de la valeur thérapeutique par les membres du CDP – Remboursement et accès se trouve dans la section [Délibération du comité délibératif permanent](#). Les arguments qui appuient la recommandation servent de base à l'évaluation des autres aspects prévus par la loi.

### Justesse du prix

Le tableau suivant fait état des coûts d'acquisition de l'erdafitinib et de celui de son principal comparateur.

#### Coût d'acquisition de l'erdafitinib et de son principal comparateur

Médicament	Posologie considérée <sup>a</sup>	Prix unitaire <sup>b</sup>	Coût d'acquisition du traitement par cycle de 28 jours <sup>c</sup>
Erdafitinib Co. Balversa <sup>MC</sup>	2 Co. de 4 mg (dose quotidienne de 8 mg) 1 fois par jour pendant 14 jours, puis 1 Co. de 4 et 5 mg (dose quotidienne de 9 mg) 1 fois par jour si toléré	158,31 \$/3 mg 211,08 \$/4 mg 263,85 \$/5 mg	Dose quotidienne de 8 mg : 11 820 \$  Dose quotidienne de 9 mg : 13 298 \$
<b>COMPARATEUR</b>			
Enfortumab védotine Pd. Perf. I.V. Padcev <sup>MC</sup>	Perfusion de 1,25 mg/kg <sup>d</sup> aux jours 1, 8 et 15 (cycle de 28 jours)	1 181,00 \$/fiolle de 20 mg 1 772,00 \$/fiolle de 30 mg	17 715 \$

Co. : Comprimé; Pd. Perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse.

a Les posologies considérées sont celles recommandées dans les monographies de produit.

b Il s'agit des prix de vente garantis soumis par le fabricant. Pour l'enfortumab védotine, les prix retenus sont ceux utilisés lors de son évaluation par l'INESSS ([INESSS 2022](#)).

c Ces calculs tiennent compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite aux traitements. Ces coûts sont calculés pour une personne de 76 kg ou 1,85 m<sup>2</sup> de surface corporelle et incluent les pertes de médicament, le cas échéant. Ils excluent toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.

d Dose maximale de 125 mg.



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

À titre de rappel, le docétaxel et le paclitaxel sont également des chimiothérapies qui peuvent être administrées aux patients, bien qu'elles soient peu utilisées et ne soient pas des traitements de 1<sup>er</sup> choix à cette intention de traitement. Leur coût de traitement par cycle de 28 jours est de ■ \$ et ■ \$, respectivement.

### Rapport entre le coût et l'efficacité

L'évaluation de l'efficacité de l'erdafitinib par l'INESSS repose sur une analyse de minimisation des coûts réalisée *de novo* après l'examen d'une analyse coût-utilité soumise par le fabricant. En effet, au regard des données de la comparaison indirecte précitée, l'INESSS juge qu'il ne se dégage aucun bénéfice clinique différentiel entre l'erdafitinib et l'enfortumab védotine, tant sur le plan de l'efficacité que sur celui de l'innocuité.

Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les principales hypothèses émises, les limites et incertitudes présentes ainsi que les résultats obtenus se retrouvent ci-dessous.

#### Principales caractéristiques de l'analyse de minimisation des coûts de l'INESSS

Type d'analyse	Minimisation des coûts
Population ciblée	Patients adultes atteints d'un CU la/m présentant un variant pathogène <i>FGFR3</i> et ayant progressé après au moins 1 intention de traitement, dont un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1.
Traitements comparés	Erdafitinib comparativement à l'enfortumab védotine
Perspectives des analyses	Ministère de la Santé et des Services sociaux
Horizon temporel	1 an
Principales sources des données cliniques (efficacité et innocuité)	Comparaison indirecte ancree : Erdafitinib comparativement à l'enfortumab védotine (Van Sanden 2024)
Efficacité et innocuité	Efficacité et innocuité présumées globalement comparables
Coûts considérés	D'acquisition des médicaments, de préparation et d'administration, de suivi clinique, de services professionnels du pharmacien, de marge bénéficiaire du grossiste ainsi que de test génétique.

CU la/m : Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique; FGFR3 : Récepteur 3 des facteurs de croissance des fibroblastes; PD-1 : Récepteur de mort cellulaire programmée 1; PD-L1 : Ligand du récepteur de mort cellulaire programmée 1.

#### Principales hypothèses de l'analyse de l'INESSS

- Durée et coûts des traitements : Ils sont estimés selon une durée de traitement moyenne de ■ jours telle qu'observée dans l'étude clinique THOR et ont été ajustés avec des hypothèses d'intensité relative de la dose (RDI) de ■ % pour l'erdafitinib et de ■ % pour l'enfortumab védotine. Selon les cliniciens consultés, cette durée de traitement retenue est jugée représentative de la majorité des patients traités, autant par l'erdafitinib que par l'enfortumab védotine. Les RDI retenues reposent sur les données de l'étude clinique THOR ainsi que de l'évaluation précédente de l'INESSS sur l'enfortumab védotine ([INESSS 2022](#)).
- Suivi clinique : Des coûts d'examen ophtalmologiques sont calculés pour les patients commençant un traitement à l'erdafitinib, tel qu'il est recommandé dans la monographie de produit. L'hypothèse émise par l'INESSS et validée par les cliniciens consultés est que les évaluations subséquentes seront réalisées par des ophtalmologues à des intervalles de 1 mois, puis tous les 3 mois si les patients ne présentent pas de troubles oculaires. Le coût par visite retenu d'environ 70 \$ correspond au code 09256 (consultation) du manuel des médecins spécialistes du Québec.
- Tests génétiques : La valeur pondérée du test génétique par patient est de 524 et l'INESSS retient cette valeur pour en approximer le coût (analyse sous le code 65226 au *Répertoire*, pour la détection de variants pathogènes du gène *FGFR3* par séquençage de nouvelle génération ou SNG). Toutefois, considérant l'hypothèse actuellement émise selon laquelle ce test sera réalisé après le diagnostic et lors de l'administration de la 1<sup>re</sup> intention de traitement pour tous les patients atteints d'un CU la/m, le coût associé aux analyses biomédicales par patient finalement traité par l'erdafitinib est estimé à environ 16 639 \$.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'erdafitinib à l'enfortumab védotine, sur une période de 1 an, pour le traitement de patients adultes atteints d'un CU localement avancé non résecable ou métastatique présentant un variant pathogène *FGFR3* et ayant progressé après au moins 1 intention de traitement, dont un anticorps ciblant le PD-1 ou le PD-L1**

Médicament	Erdafitinib	Enfortumab védotine
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE (APPROCHE DÉTERMINISTE)		
Coût moyen de traitement total	83 112 \$	106 230 \$
Acquisition du médicament	65 708 \$	103 422 \$
Administration	s. o.	2 808 \$
Services professionnels du pharmacien et marge bénéficiaire du grossiste	416 \$	s. o.
Examens ophtalmologiques	348 \$	s. o.
Coût moyen du test de vérification du statut mutationnel <i>FGFR3</i> par patient traité	16 639 \$	s. o.

CU : Carcinome urothélial; *FGFR3* : Récepteur 3 des facteurs de croissance des fibroblastes; PD-1 : Récepteur de mort cellulaire programmée 1; PD-L1 : Ligand du récepteur de mort cellulaire programmée 1; s. o. : Sans objet.

Il ressort de cette analyse que le coût moyen du traitement d'un patient par l'erdafitinib est inférieur à celui de l'enfortumab védotine (-23 119 \$ ou -22 %). Toutefois, il convient de noter que lors de son évaluation par l'INESSS, l'enfortumab védotine ([INESSS 2022](#)) n'avait pas été jugé efficient. Il a de plus fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle ([MSSS 2024](#)).

## Conséquences sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

### Administration et ressources

La voie orale de l'erdafitinib lui confère un certain avantage organisationnel puisque ses comparateurs sont tous administrés par voie intraveineuse en clinique externe d'oncologie. Il est possible que l'utilisation de l'erdafitinib réduise l'utilisation des ressources des cliniques externes d'oncologie, mais comme l'indication vise un faible nombre de patients, il n'est pas attendu que cet avantage soit significatif.

Les suivis médicaux avec l'équipe traitante en oncologie sont aussi fréquents avec l'erdafitinib qu'avec les monochimiothérapies ou l'enfortumab védotine, traitements intraveineux utilisés comme comparateurs, notamment pour le suivi de la phosphatémie et des ajustements de dose ainsi que de l'innocuité générale. La toxicité ophtalmique de l'erdafitinib requiert une évaluation ophtalmologique à l'amorce du traitement, puis un suivi tous les mois. La fréquence des suivis peut s'espacer par la suite selon la tolérance. L'accès à des ressources spécialisées en ophtalmologie à travers l'ensemble du Québec demeure incertain, mais il n'est pas attendu que l'utilisation de l'erdafitinib surcharge ces ressources vu le faible nombre de patients concernés.

### Test compagnon

Dans le cadre des présents travaux d'évaluation, l'INESSS a procédé de manière simultanée à l'évaluation du test compagnon associé au médicament. Les recommandations relatives au test compagnon de l'erdafitinib et issues de cette évaluation sont présentées dans un avis complémentaire ([INESSS 2024](#)).

Advenant l'inscription de l'erdafitinib sur les listes des médicaments, seuls les patients atteints d'un CU la/m présentant un variant pathogène *FGFR3* sensible au traitement seraient admissibles. Les variants pathogènes *FGFR3* sensibles au traitement incluent des fusions *FGFR3* (*FGFR3-TACC3*, *FGFR3-BAIAP2L1*) ou des mutations *FGFR3* (R248C, S249C, G370C, Y373C) (Loriot 2023).

Le panel multigènes à but diagnostique, pronostique ou prédictif pour le carcinome urothélial (SNG) qui comprend le gène *FGFR3* figure au *Répertoire*. Advenant l'inscription de l'erdafitinib pour l'indication à l'étude, l'analyse pour la détection du statut mutationnel *FGFR3* serait réalisée lors du traitement de 1<sup>re</sup> intention chez les patients atteints d'un CU la/m.



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

Considérant que l'administration du traitement serait majoritairement en 2<sup>e</sup> ou en 3<sup>e</sup> intention selon l'indication à l'étude, les résultats seraient reçus en temps opportun. Toutefois, si le test est demandé lors de la prise de décision thérapeutique à l'intention de traitement à laquelle le traitement serait offert, un délai de 2 semaines entre la demande et la réception des résultats serait jugé adéquat, selon les cliniciens consultés.

Une hausse de la volumétrie est attendue, puisque le statut mutationnel *FGFR3* n'est pas recherché d'emblée dans la pratique clinique actuellement dans un contexte de carcinome urothélial.

### Analyse d'impact budgétaire

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

À titre informatif, selon l'examen sommaire réalisé, environ 15 à 20 patients seraient admissibles à l'erdafitinib annuellement. Il est également à noter que l'association enfortumab védotine et pembrolizumab a fait l'objet d'une recommandation d'ajout d'une indication reconnue par l'INESSS pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention du CU la/m ([INESSS 2024](#)). Une incertitude demeure quant à l'estimation du nombre de patients admissibles à l'erdafitinib advenant l'ajout à la *Liste des médicaments – Établissements* de cette nouvelle indication à l'enfortumab védotine. En effet, dans ce scénario, une incidence est attendue sur l'utilisation de l'erdafitinib, puisque les patients pourront recevoir ce médicament en 2<sup>e</sup> intention de traitement, après un traitement en 1<sup>re</sup> intention combinant l'enfortumab védotine et le pembrolizumab. Toutefois, les cliniciens consultés mentionnent que la majorité des patients en 2<sup>e</sup> intention seraient traités par une chimiothérapie à base d'un sel de platine, compte tenu de l'expérience acquise des cliniciens avec ce type de chimiothérapie. Somme toute, en considérant ou non l'ajout de l'indication reconnue à l'enfortumab védotine, l'impact budgétaire de l'inscription de l'erdafitinib est anticipé inférieur à 10 M\$.

Par ailleurs, l'INESSS prévoit des coûts de l'ordre de 882 000 \$ pour les 3 prochaines années sur le budget destiné aux analyses de biologie médicale du MSSS advenant l'inscription de l'erdafitinib sur les listes des médicaments. La valeur pondérée de l'analyse pour détecter le statut mutationnel *FGFR3* est de 524 et l'INESSS retient cette valeur pour en approximer le coût. Notons que ce scénario présente la situation où tous les patients atteints d'un CU la/m seraient testés lors de la 1<sup>re</sup> intention de traitement. Ces estimations sont présentées ci-dessous.

### Analyse d'impact budgétaire de l'accès au test compagnon pour la détection du statut mutationnel *FGFR3* chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique

Analyse d'impact budgétaire	Années			Total sur 3 ans
	An 1	An 2	An 3	
Nombre d'analyses pour la détection du statut mutationnel <i>FGFR3</i>	555	561	567	1 683
Impact net du test (\$)	290 820	293 964	297 108	881 892

Une évaluation plus exhaustive des modalités d'utilisation de cette analyse a été réalisée dans un avis complémentaire à cette évaluation ([INESSS 2024](#)).

[Retour à la recommandation](#)

[Retour aux principaux constats et incertitudes](#)

[Retour à la délibération](#)



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

- Babjuk M, Burger M, Capoun O, et coll. European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and carcinoma in situ). *Eur Urol.* 2022;81(1):75-94.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et coll. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015-1026.
- Bellmunt J, Valderrama BP, Puente J, et coll. Recent therapeutic advances in urothelial carcinoma: A paradigm shift in disease management. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;174:103683.
- Chism DD. Urothelial carcinoma of the bladder and the rise of immunotherapy. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(10):1277-84.
- Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2023. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer 2023. Disponible à : [https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2023-statistics/2023\\_PDF\\_FR.pdf](https://cdn.cancer.ca/-/media/files/research/cancer-statistics/2023-statistics/2023_PDF_FR.pdf)
- Deininger S, Törzsök P, Oswald D, et coll. Current systemic treatment options in metastatic urothelial carcinoma after progression on checkpoint inhibition therapy—a systemic review combined with single-group meta-analysis of three studies testing enfortumab vedotin. *Cancers (Basel).* 2021;13(13):3206.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228-47.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). OpdivoMC – CUIM. Québec. Qc : INESSS; 2023. Disponible à : <https://www.INESSS.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/opdivo-cuim-6250.html>
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). KeytrudaMC – Cancer urothélial. Québec. Qc : INESSS; 2018. Disponible à : [https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Avril\\_2018/Keytruda\\_2018\\_03.pdf](https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2018/Keytruda_2018_03.pdf)
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). PadcevMC – Cancer urothélial. Québec. Qc : INESSS; 2022. Disponible à : <https://www.INESSS.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/padcev-5929.html>
- Knowles M et Hurst C. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(1):25–41.
- Loriot Y, Matsubara N, Park SH, et coll. Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2023;389(21):1961-71.
- Moria FA, Park CL, Eigi BJ, et coll. A real-world retrospective analysis of the management of advanced urothelial carcinoma in Canada. *Curr Oncol.* 2024;31(2):704-22.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Rapport annuel de gestion 2023-2024. Québec ; 2024. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003782/?&date=DESC& sujet=rapport-annuel&critere=sujet>
- National Cancer Institute (NCI). SEER Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. Bethesda (MD), USA 2024. Disponible à : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>
- National Cancer Institute (NCI). Urinary Bladder (Invasive & In Situ). SEER 5-Year Relative Survival Rates, 2014-2020. Bethesda (MD), USA 2024. Disponible à : [https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=71&data\\_type=1&graph\\_type=2&compareBy=sex&chk\\_sex\\_3=3&chk\\_sex\\_2=2&rate\\_type=2&race=1&age\\_range=1&stage=101&advopt\\_precision=1&advopt\\_show\\_ci=on&hdn\\_view=0&advopt\\_show\\_apc=on&advopt\\_display=2](https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=71&data_type=1&graph_type=2&compareBy=sex&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&rate_type=2&race=1&age_range=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=2)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: Bladder Cancer, version 5.2024.
- Patel VG, Oh WK et Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):404-423.
- Pietzak EJ, Bagrodia A, Cha EK, et coll. Next-generation sequencing of nonmuscle invasive bladder cancer reveals potential biomarkers and rational therapeutic targets. *European urology.* 2017;72(6):952-9.
- Powles T, Park SH, Voog E, et coll. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-30.



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

Statistiques du Registre québécois du cancer. Québec (Québec) : mise à jour le 3 juillet 2024. [En ligne. Page consultée le 25 octobre 2024] Disponible à :  
<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiNjc2ZTAxNmMtMWFiMi00NDIwLTg0MzYtOTY2OTIzMDliYjA2liwidCI6IjA2ZTFmZTI4LTVmOGItNDA3NS1iZjZjLWFIMjRiZTFhNzk5Mij9>

<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiNjc2ZTAxNmMtMWFiMi00NDIwLTg0MzYtOTY2OTIzMDliYjA2liwidCI6IjA2ZTFmZTI4LTVmOGItNDA3NS1iZjZjLWFIMjRiZTFhNzk5Mij9> Van Sanden S, Youssef A, Baculea S, et coll. Matching-adjusted indirect comparison of the efficacy and safety of erdafitinib vs enfortumab vedotin in patients with locally advanced metastatic urothelial carcinoma. J Health Econ Outcomes Res. 2024;11(2):49-57.

Yu SH, Kim SS, Kim S, et coll. FGFR3 Mutations in Urothelial Carcinoma: A Single-Center Study Using Next-Generation Sequencing. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(5):1305.

Yu SS, Dorff TB, Ballas LK, et coll. Immunotherapy in urothelial cancer, part 1: T-cell checkpoint inhibition in advanced or metastatic disease. Clin Adv Hematol Oncol. 2017;15(6):466-77.

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



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

Avis transmis au ministre | Janvier 2025

**Marque de commerce :**

Niopeg

**Dénomination commune :**

Pegfilgrastim

**Fabricant :**

Nora

**Forme :**

- ▶ Solution pour injection sous-cutanée (seringue)

**Teneur :**

- ▶ 10 mg/ml (0,6 ml)

**Recommandation**



**Inscription – Sous conditions**

Inscription de Niopeg<sup>MC</sup> pour le traitement de la neutropénie liée à la chimiothérapie, en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, si les conditions décrites ci-dessous sont respectées.

### Indication évaluée

Neutropénie liée à la chimiothérapie

### Listes des médicaments concernées

- ▶ *Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicament
- ▶ *Liste des médicaments – Établissements*

### Conditions

- ▶ Médicament d'exception
- ▶ Atténuation du fardeau économique

### Indications reconnues pour le paiement

Il s'agit des mêmes libellés que ceux qui figurent sur les listes concernant le pegfilgrastim pour l'indication visée.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi :

- ▶ L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Niopeg<sup>MC</sup> et Neulasta<sup>MC</sup> sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité.
- ▶ Le remboursement de Niopeg<sup>MC</sup> ne devrait se faire qu'à coût nul, ou être générateur d'économies pour le régime général d'assurance médicaments ou les établissements de santé, et ce, en considérant les rabais et ristournes confidentielles des ententes d'inscription pour le produit ou ses comparateurs.

## ÉVALUATION

### Description du médicament et valeur thérapeutique

Niopeg<sup>MC</sup> est un médicament biosimilaire du pegfilgrastim dont le produit de référence est Neulasta<sup>MC</sup>. L'avis de conformité émis par Santé Canada vient confirmer que Niopeg<sup>MC</sup> et Neulasta<sup>MC</sup> sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité.

Un tableau récapitulatif des différentes formulations du pegfilgrastim se trouve en [annexe](#).

Compte tenu de ces éléments, la valeur thérapeutique de Niopeg<sup>MC</sup> est reconnue.

### Justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité et conséquences sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

#### Coûts d'acquisition de Niopeg<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs (INESSS)

Marque de commerce forme, fabricant	Présentation/teneur/format	Prix unitaire <sup>a</sup>	Différence de prix entre Niopeg <sup>MC</sup> et ses comparateurs
Niopeg <sup>MC</sup> Sol. Inj. S.C., Nora	Seringue de 10 mg/ml (0,6 ml)	1 375 \$	s. o.
<b>COMPARATEURS (PEGFILGRASTIM)</b>			
Versions biosimilaires Sol. Inj. S.C.	Seringue de 10 mg/ml (0,6 ml) Stylo de 10 mg/ml (0,6 ml)	1 375 \$ 1 375 \$	0 %

s. o. : Sans objet; Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Il s'agit du prix de vente garanti soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (décembre 2024).

### [Retour à la recommandation](#)

### PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

Nora Pharma Inc. Monographie de produit Niopeg<sup>MC</sup>. Varennes; avril 2024.

*Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées.*



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

## ANNEXE

**Tableau récapitulatif des médicaments biosimilaires de pegfilgrastim évalués par l'INESSS (janvier 2025)**

	Produit de référence	Médicaments biosimilaires					
Marque de commerce	Neulasta <sup>MC</sup>	Fulphila <sup>MC</sup>	Lapelga <sup>MC</sup>	Nyvepria <sup>MC</sup>	Ziextenzo <sup>MC</sup>	Niopeg <sup>MC</sup>	Pexegra <sup>MC</sup>
Fabricant	Amgen	BGP Pharma	Apotex	Pfizer	Sandoz	Nora	Jamp
Statut d'inscription	s. o.	Inscrit	Inscrit	Inscrit	Inscrit	En évaluation	En évaluation
Teneur	10 mg/ml (0,6 ml)						
Présentations							
Seringue préremplie	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Stylo			✓				
Stabilité <sup>a</sup>	Entreposage entre 2 °C et 8 °C; stable à température ambiante (25 °C) pour une durée maximale de 72 h	Entreposage entre 2 °C et 8 °C; stable à température ambiante (25 °C) pour une durée maximale de 72 h	Entreposage entre 2 °C et 8 °C; stable à température ambiante (25 °C) pour une durée maximale de 15 jours	Entreposage entre 2 °C et 8 °C; stable à température ambiante (25 °C) pour une durée maximale de 15 jours	Entreposage entre 2 °C et 8 °C; stable à température ambiante (25 °C) pour une durée maximale de 72 h	Entreposage entre 2 °C et 8 °C; stable à température ambiante (25 °C) pour une durée maximale de 4 jours	Entreposage entre 2 °C et 8 °C; stable à température ambiante (25 °C) pour une durée maximale de 72 h
Composition (ingrédients non médicinaux)	Acétate de sodium, polysorbate 20, sorbitol				Acide acétique, hydroxyde de sodium, polysorbate 20, sorbitol		
Indication inscrite ou en cours d'évaluation	s. o. <sup>b</sup> Neutropénie liée à chimiothérapie						
Présence de latex ou d'un dérivé du latex <sup>c</sup>	Oui	Non	Non	Non	n.d.	Non	Non

n.d. : Information non disponible dans la monographie; s. o. : Sans objet.

- a Données de stabilité tirées des monographies de produit (informations non exhaustives; se référer à la monographie pour les données de stabilité détaillées).
- b Non inscrit sur les listes des médicaments, à la suite d'un avis de refus de l'INESSS en raison d'un coût supérieur à celui de son comparateur ([INESSS 2004](#)).
- c Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

**Bleu pâle** : présentement 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).

**Marque de commerce :**

Omlyclo

**Dénomination commune :**

Omalizumab

**Fabricant :**

Celltrion

**Forme :**

- ▶ Solution pour injection sous-cutanée (seringue)

**Teneur :**

- ▶ 150 mg/ml (1 ml)

**Recommandation**



**Inscription – Sous conditions**

Inscription d'Omlyclo<sup>MC</sup> pour le traitement de l'urticaire chronique idiopathique, en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, si les conditions décrites ci-dessous sont respectées.

**Indication évaluée**

- ▶ Urticaire chronique idiopathique

**Listes des médicaments concernées**

- ▶ *Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicaments
- ▶ *Liste des médicaments – Établissements*

**Conditions**

- ▶ Médicament d'exception
- ▶ Atténuation du fardeau économique

**Indication reconnue pour le paiement**

Il s'agit du même libellé que celui qui figure sur les listes concernant l'omalizumab pour l'indication visée.



## L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi :

- ▶ L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'Omlyclo<sup>MC</sup> et Xolair<sup>MC</sup> sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité.
- ▶ La forme pharmaceutique d'Omlyclo<sup>MC</sup> est pertinente pour le traitement de l'urticaire chronique idiopathique (UCI) et l'absence d'un format de poudre lyophilisée pour injection (fiolle) ne pose pas d'enjeu pour cette indication.
- ▶ Le remboursement d'Omlyclo<sup>MC</sup> ne devrait se faire qu'à coût nul, ou être générateur d'économies pour le régime général d'assurance médicaments ou les établissements de santé, et ce, en considérant les rabais et ristournes confidentielles des ententes d'inscription en vigueur pour le produit ou son comparateur.

## ÉVALUATION

### Description du médicament et valeur thérapeutique

Omlyclo<sup>MC</sup> est un médicament biosimilaire de l'omalizumab, dont le produit de référence est Xolair<sup>MC</sup>. L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui, en se liant aux immunoglobulines E (IgE), bloque les interactions entre ces dernières et leurs récepteurs présents sur les mastocytes et les basophiles. Cela a pour effet d'inhiber la libération de certains médiateurs inflammatoires tels que l'histamine, les leucotriènes et les cytokines. Omlyclo<sup>MC</sup> est notamment approuvé par Santé Canada pour le traitement de l'urticaire chronique idiopathique (UCI). L'avis de conformité de Santé Canada vient confirmer qu'Omlyclo<sup>MC</sup> et Xolair<sup>MC</sup> sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité. Un tableau des formulations d'omalizumab pour le traitement de l'UCI se trouve ci-bas, alors qu'un tableau exhaustif listant les différents produits d'omalizumab commercialisés pour l'ensemble de ses indications se trouve en [annexe](#).

### Tableau récapitulatif des formulations d'omalizumab pour le traitement de l'urticaire chronique idiopathique (UCI)

	Produit de référence			Médicament biosimilaire
Marque de commerce	Xolair <sup>MC</sup>			Omlyclo <sup>MC</sup>
Fabricant	Novartis			Celltrion
Formes pharmaceutiques et teneur				
	Poudre lyophilisée	Seringue	Stylo	Seringue
150 mg/ml (1 ml)		✓	✓	✓
Fiole de 150 mg	✓			
Particularités				
Présence de latex ou d'un dérivé de latex <sup>a</sup>	s. o.	Oui (capuchon d'aiguille)	Non	Non
Statut d'inscription	Inscrit	Inscrit	En évaluation	En évaluation

s. o. : Sans objet.

a Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

Par ailleurs, il est à noter que la posologie de l'omalizumab pour le traitement de l'UCI est 1 dose fixe de 150 mg ou 300 mg administrée toutes les 4 semaines. Ceci diffère de la posologie recommandée pour les autres indications octroyées par Santé Canada (asthme, rhinosinusite chronique avec polyposse nasale) où la dose est établie en fonction du poids et du dosage sérique d'immunoglobuline de type E (IgE) avant le début du traitement, indications qui ne font



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

pas l'objet de l'évaluation en cours. La forme pharmaceutique d'Omlyclo<sup>MC</sup>, soit une seringue préremplie à la teneur de 150 mg/ml (1 ml), est donc pertinente pour l'indication du traitement de l'UCI, puisque la dose administrée est fixe et ne requiert pas d'ajustement selon le poids corporel. Aucun enjeu n'est prévu du fait de l'absence d'une forme en poudre lyophilisée pour injection (fiole) du médicament biosimilaire pour cette indication.

Sur la base de ces éléments, la valeur thérapeutique d'Omlyclo<sup>MC</sup> est reconnue.

### Justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité et conséquences sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

#### Coûts d'acquisition d'Omlyclo<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs (INESSS)

Marque de commerce forme, fabricant	Présentation/Teneur/Format	Prix unitaire <sup>a</sup>	Différence de prix entre Omlyclo <sup>MC</sup> et ses comparateurs
Omlyclo <sup>MC</sup> Sol. Inj. S.C. (ser), Celltrion	Seringue préremplie de 150 mg/ml (1 ml)	■ \$	s. o.
<b>COMPARATEURS (omalizumab)</b>			
Xolair <sup>MC</sup> Sol. Inj. S.C. (ser), Novartis	Seringue préremplie de 150 mg/ml (1 ml)	628,84 \$	■ %
Xolair <sup>MC</sup> Pd. Inj. S.C., Novartis	Fiole de 150 mg	618,00 \$	■ %

Sol. Inj. S.C. (ser) : Solution pour injection sous-cutanée en seringue; Pd. Inj. S.C. : Poudre pour injection sous-cutanée; s. o. : Sans objet.

a Il s'agit du prix de vente garanti soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (décembre 2024).

À titre informatif, l'INESSS évalue présentement une nouvelle forme d'omalizumab (Xolair<sup>MC</sup>), soit un stylo de 150 mg/ml (1 ml). Son prix unitaire est de 628,84 \$, ce qui est identique à celui de la seringue préremplie de Xolair<sup>MC</sup>, mais supérieur au prix du médicament biosimilaire présentement à l'étude.

Au regard du remboursement public de l'omalizumab, le nombre d'unités remboursées par la RAMQ au cours des 3 dernières années (septembre 2021 à août 2024), représentant la taille de son marché pour le traitement de l'UCI, est présenté dans le tableau suivant.

Notons qu'aucune situation d'exclusion de transition aux médicaments biosimilaires établie par le MSSS n'a été relevée par l'INESSS pour l'indication du traitement de l'UCI.

#### Bref portrait du remboursement public des unités d'omalizumab au cours des 3 dernières années (INESSS)

Marque de commerce forme, fabricant	Septembre 2021 à août 2022	Septembre 2022 à août 2023	Septembre 2023 à août 2024
<b>SERINGUE DE 150 MG/ML (1 ML)</b>			
Xolair <sup>MC</sup> Sol. Inj. S.C. (ser), Novartis	0	0	6 952
<b>FIOLE DE 150 MG</b>			
Xolair <sup>MC</sup> Sol. Inj. S.C., Novartis	7 166	8 527	4 328

Sol. Inj. S.C. (ser) : Solution pour injection sous-cutanée en seringue; Pd. Inj. S.C. : Poudre pour injection sous-cutanée.

L'INESSS remarque que le marché de l'omalizumab est en croissance et qu'il se déplace vers la seringue préremplie de 150 mg/ml (1 ml) depuis son inscription ([septembre 2023](#)). De plus, il tient à souligner qu'un volume important d'unités d'omalizumab est remboursé par la mesure du patient d'exception de la RAMQ pour d'autres indications. Ce volume représente plus de 24 000 unités pour la période de septembre 2023 à août 2024, dont environ la moitié sont pour d'autres formes que la seringue préremplie de 150 mg, soit la fiole de poudre lyophilisée pour injection de 150 mg et la



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

seringue préremplie de 150 mg/ml (0,5 ml). Il est attendu que certains patients recevant l'omalizumab par la mesure du patient d'exception ne puissent pas transiter du produit de référence au produit biosimilaire à l'étude, car ils requièrent une forme pharmaceutique différente (soit une fiole ou la seringue de 75 mg) de la forme évaluée (seringue préremplie de 150 mg), et ce, pour des raisons de flexibilité posologique.

[Retour à la recommandation](#)

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

Celltrion Healthcare Canada Ltée. Monographie de produit Omlyclo<sup>MC</sup>. Toronto; décembre 2024.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Xolair<sup>MC</sup> – Asthme. Québec. Qc : INESSS; 2016. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Aout\\_2016/Xolair\\_asthme\\_2016\\_07.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Xolair_asthme_2016_07.pdf)

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Xolair<sup>MC</sup> – Urticaire chronique idiopathique. Québec. Qc : INESSS; 2021. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Decembre\\_2021/Xolair\\_2021\\_11.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2021/Xolair_2021_11.pdf).

*Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées.*



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

## ANNEXE

**Tableau récapitulatif des formulations d'omalizumab (janvier 2025)**

	Produit de référence			Médicament biosimilaire		
Marque de commerce	Xolair <sup>MC</sup>			Omlyclo <sup>MC</sup>		
Fabricant	Novartis			Celltrion		
Formes pharmaceutiques et teneur						
	Poudre lyophilisée	Seringue	Stylo	Poudre lyophilisée	Seringue	Stylo
150 mg/ml (0,5 ml) <sup>a</sup>		✓ <sup>a</sup>	✓ <sup>a</sup>		✓ <sup>a, b</sup>	
150 mg/ml (1 ml)		✓	✓ (en évaluation)		✓ (en évaluation)	
150 mg/ml (2 ml) <sup>b</sup>		✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>b</sup>			
Fiole de 150 mg	✓					
Particularités						
Présence de latex ou d'un dérivé de latex <sup>c</sup>	s. o.	Oui (capuchon d'aiguille)	Non déterminé <sup>d</sup>		Non	
Dispositif	Reconstitution avec de l'eau stérile pour injection Dissolution en 15-20 minutes Doit être administré immédiatement	Prêt à l'emploi	Prêt à l'emploi	s. o.	Prêt à l'emploi	s. o.
Administration	Par un professionnel de la santé uniquement	Auto-administration possible	Auto-administration possible		Auto-administration possible	
Indications de paiement évaluées <sup>e</sup>	AA <sup>f</sup> , UCI		UCI		UCI	

AA : Asthme allergique; UCI : Urticaire chronique idiopathique; s. o. : Sans objet.

a Cette teneur est pertinente pour le traitement de l'asthme allergique et de la rhinosinusite chronique avec polypose nasale. Consulter la monographie des produits pour plus de précisions.

b Cette teneur n'a pas fait l'objet d'une demande d'évaluation de la part du fabricant à l'INESSS.

c Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

d Aucun test spécifique permettant de confirmer ou d'infirmer la présence de latex ou de ses dérivés n'a été réalisé par le fabricant.

e Aucune évaluation de l'omalizumab pour le traitement de la rhinosinusite chronique n'a été effectuée par l'INESSS.

f Les évaluations pour cette indication ont été effectuées en 2016. Le ministre a sursis à la recommandation d'inscription.

Bleu pâle : présentement 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).

Avis transmis au ministre | Janvier 2025

**Marque de commerce :**

Pexegra

**Dénomination commune :**

Pegfilgrastim

**Fabricant :**

Jamp

**Forme :**

- ▶ Solution pour injection sous-cutanée (seringue)

**Teneur :**

- ▶ 10 mg/ml (0,6 ml)

**Recommandation**



**Inscription – Sous conditions**

Inscription de Pexegra<sup>MC</sup> pour le traitement de la neutropénie liée à la chimiothérapie, en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, si les conditions décrites ci-dessous sont respectées.

**Indication évaluée**

Neutropénie liée à la chimiothérapie

**Listes des médicaments concernées**

- ▶ *Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicament
- ▶ *Liste des médicaments – Établissements*

**Conditions**

- ▶ Médicament d'exception
- ▶ Atténuation du fardeau économique

**Indications reconnues pour le paiement**

Il s'agit des mêmes libellés que ceux qui figurent sur les listes concernant le pegfilgrastim pour l'indication visée.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi :

- ▶ L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que Pexegra<sup>MC</sup> et Neulasta<sup>MC</sup> sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité.
- ▶ Le remboursement de Pexegra<sup>MC</sup> ne devrait se faire qu'à coût nul, ou être générateur d'économies pour le régime général d'assurance médicaments ou les établissements de santé, et ce, en considérant les rabais et ristournes confidentielles des ententes d'inscription en vigueur pour le produit ou ses comparateurs.

## ÉVALUATION

### Description du médicament et valeur thérapeutique

Pexegra<sup>MC</sup> est un médicament biosimilaire du pegfilgrastim dont le produit de référence est Neulasta<sup>MC</sup>. L'avis de conformité émis par Santé Canada vient confirmer que Pexegra<sup>MC</sup> et Neulasta<sup>MC</sup> sont similaires sur le plan de la qualité et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre les 2 produits au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité.

Un tableau récapitulatif des différentes formulations du pegfilgrastim se trouve en [annexe](#).

Compte tenu de ces éléments, la valeur thérapeutique de Pexegra<sup>MC</sup> est reconnue.

### Justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité et conséquences sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

#### Coûts d'acquisition de Pexegra<sup>MC</sup> et de ses principaux comparateurs (INESSS)

Marque de commerce forme, fabricant	Présentation/teneur/format	Prix unitaire <sup>a</sup>	Différence de prix entre Pexegra <sup>MC</sup> et ses comparateurs
Pexegra <sup>MC</sup> Sol. Inj. S.C., Jamp	Seringue de 10 mg/ml (0,6 ml)	1 375 \$	s. o.
<b>COMPARATEURS (PEGFILGRASTIM)</b>			
Versions biosimilaires	Seringue de 10 mg/ml (0,6 ml)	1 375 \$	0 %
Sol. Inj. S.C.	Stylo de 10 mg/ml (0,6 ml)	1 375 \$	

s. o. : Sans objet; Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

<sup>a</sup> Il s'agit du prix de vente garanti soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (décembre 2024).

[Retour à la recommandation](#)

### PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

Jamp Pharma Corporation. Monographie de produit Pexegra<sup>MC</sup>. Boucherville; décembre 2024.

*Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées.*



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

## ANNEXE

**Tableau récapitulatif des médicaments biosimilaires de pegfilgrastim évalués par l'INESSS (janvier 2025)**

	Produit de référence	Médicaments biosimilaires					
Marque de commerce	Neulasta <sup>MC</sup>	Fulphila <sup>MC</sup>	Lapelga <sup>MC</sup>	Nyvepria <sup>MC</sup>	Ziextenzo <sup>MC</sup>	Niopeg <sup>MC</sup>	Pexegra <sup>MC</sup>
Fabricant	Amgen	BGP Pharma	Apotex	Pfizer	Sandoz	Nora	Jamp
Statut d'inscription	s. o.	Inscrit	Inscrit	Inscrit	Inscrit	En évaluation	En évaluation
Teneur	10 mg/ml (0,6 ml)						
Présentations							
Seringue préremplie	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Stylo			✓				
Stabilité <sup>a</sup>	Entreposage entre 2 °C et 8 °C;  stable à température ambiante (25 °C) pour une durée maximale de 72 h	Entreposage entre 2 °C et 8 °C;  stable à température ambiante (25 °C) pour une durée maximale de 72 h	Entreposage entre 2 °C et 8 °C;  stable à température ambiante (25 °C) pour une durée maximale de 15 jours	Entreposage entre 2 °C et 8 °C;  stable à température ambiante (25 °C) pour une durée maximale de 15 jours	Entreposage entre 2 °C et 8 °C;  stable à température ambiante (25 °C) pour une durée maximale de 72 h	Entreposage entre 2 °C et 8 °C;  stable à température ambiante (25 °C) pour une durée maximale de 4 jours	Entreposage entre 2 °C et 8 °C;  stable à température ambiante (25 °C) pour une durée maximale de 72 h
Composition (ingrédients non médicinaux)	Acétate de sodium, polysorbate 20, sorbitol				Acide acétique, hydroxyde de sodium, polysorbate 20, sorbitol		
Indication inscrite ou en cours d'évaluation	s. o. <sup>b</sup> Neutropénie liée à chimiothérapie						
Présence de latex ou d'un dérivé du latex <sup>c</sup>	Oui	Non	Non	Non	n.d.	Non	Non

n.d. : Information non disponible dans la monographie; s. o. : Sans objet.

- a Données de stabilité tirées des monographies de produit (informations non exhaustives; se référer à la monographie pour les données de stabilité détaillées).
- b Non inscrit sur les listes des médicaments, à la suite d'un avis de refus de l'INESSS en raison d'un coût supérieur à celui de son comparateur ([INESSS 2004](#)).
- c Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

**Bleu pâle** : présentement 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).

Avis transmis au ministre | Janvier 2025

**Marque de commerce :**  
Pronextica<sup>MC</sup> Liquid

**Dénomination commune :**  
Inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase  
(humain)

**Fabricant :**  
Grifols Canada Ltée

**Forme :**  
▶ Solution pour perfusion  
intraveineuse

**Teneur :**  
▶ 1 000 mg/20 ml

### Recommandation



### Ajout

Ajout de Pronextica<sup>MC</sup> Liquid à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement du déficit congénital en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine avec emphysème, en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, si la condition décrite ci-dessous est respectée.

### Indication évaluée

Pour le traitement de substitution chronique chez les personnes atteintes d'un déficit congénital en inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase (déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine) lié aux génotypes PiZZ, PiZ (nul), Pi (nul)(nul), PiSZ, ou tout autre allèle entraînant un déficit, et présentant un emphysème sur le plan clinique.

### Liste concernée

- ▶ *Liste des produits du système du sang du Québec*

### Condition

- ▶ Atténuation du fardeau économique

### Indication proposée

- ◆ pour le traitement de l'emphysème, chez les adultes :
  - ayant une présentation clinique de maladie pulmonaire progressive;  
et
  - ayant un VEMS entre 25 % et 80 % de la valeur prédite;  
et
  - ayant un déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine démontré (concentration plasmatique ≤ 11 µmol/L ou génotype cliniquement pertinent);  
et
  - en traitement pharmacologique et non pharmacologique optimal.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi :

- ▶ La valeur thérapeutique des inhibiteurs de l'alpha<sub>1</sub>-antitrypsine (AAT) isolés à partir de sang humain pour le traitement de l'emphysème associé au déficit congénital en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine (DAAT) a déjà été reconnue par l'INESSS ([INESSS 2023a](#), [INESSS 2023b](#), [INESSS 2023c](#)).
- ▶ Santé Canada confirme qu'aucune différence cliniquement significative n'est attendue entre les produits Pronextica<sup>MC</sup> Liquid et Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité (Santé Canada 2024).
- ▶ La nouvelle formulation représente une option supplémentaire dans la prise en charge du DAAT.
- ▶ L'indication proposée s'inscrit en cohérence avec les recommandations de la Société canadienne de thoracologie, les critères d'accès historiques de la mesure du patient d'exception pour Prolastin<sup>MC</sup>-C et les évaluations précédentes, ainsi que dans un souci d'usage optimal des produits dérivés du sang humain.
- ▶ Le Pronextica<sup>MC</sup> Liquid, tout comme les autres inhibiteurs de l'alpha<sub>1</sub>-antitrypsine, n'est pas efficient par rapport aux meilleurs soins de soutien. L'ajout de la fiole de 1 000 mg/20 ml constituerait une décision responsable, juste et équitable si son coût d'acquisition s'avérait être plus faible. Un prix de ■■■ \$ et de ■■■ \$ par fiole de 1 000 mg permettrait respectivement d'atteindre un ratio coût-utilité incrémental de 50 000 et de 100 000 \$/année de vie gagnée pondéré par la qualité.

## ÉVALUATION

### Description du médicament et valeur thérapeutique

Pronextica<sup>MC</sup> Liquid est une préparation pharmacologique constituée de l'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase, aussi appelée alpha<sub>1</sub>-antitrypsine (AAT), purifiée à partir de pools de plasma humain. Pronextica<sup>MC</sup> Liquid est approuvé par Santé Canada pour « le traitement de substitution chronique des personnes atteintes d'un déficit congénital en inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase (déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine) liée aux génotypes PiZZ, PiZ (nul), Pi (nul)(nul), PiSZ, ou tout autre allèle entraînant un déficit, et présentant un emphysème sur le plan clinique » et s'administre 1 fois par semaine par voie intraveineuse (I.V.). Quatre AAT sous forme de solution pour perfusion I.V. (Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid et Glassia<sup>MC</sup>) ou de poudre pour perfusion I.V. (Prolastin<sup>MC</sup>-C et Zemaira<sup>MC</sup>) ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS en 2023 ([INESSS 2023a](#), [INESSS 2023b](#), [INESSS 2023c](#)). La présente évaluation porte sur la préparation Pronextica<sup>MC</sup> Liquid. Les différentes formes d'AAT sont présentées dans le tableau récapitulatif suivant :



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

## Tableau récapitulatif des formulations d'alpha<sub>1</sub>-antitrypsine

Marque de commerce	Pronextica <sup>MC</sup> Liquid	Prolastin <sup>MC</sup> -C Liquid	Prolastin <sup>MC</sup> -C	Zemaira <sup>MC</sup>	Glassia <sup>MC</sup>
Fabricant	Grifols Canada Ltée			CSL Behring Canada inc.	Takeda Canada inc.
Forme pharmaceutique et teneur	Flacon				
Forme	Sol. Perf. I.V.	Sol. Perf. I.V.	Pd. Perf. I.V.	Pd. Perf. I.V.	Sol. Perf I.V.
50 mg/ml (20 ml)	✓	✓	✓	✓	✓
50 mg/ml (76 ml)				✓	
50 mg/ml (95 ml)				✓	
Voie d'administration	Intraveineuse				
Présence sur la liste	En évaluation	Présents sur la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>			
Particularités	Fabriqué à partir de pools de plasma de donneurs canadiens <sup>a</sup> .	Fabriqué à partir de pools de plasma de donneurs américains <sup>a</sup> .		Source du plasma non précisée.	Source du plasma non précisée.

Pd. Perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

a Selon les informations présentées par Santé Canada (Santé Canada).

Par ailleurs, les éléments suivants sont d'intérêt :

- Présentement, seul le produit Prolastin<sup>MC</sup>-C est disponible au Québec par le biais de la mesure du patient d'exception. La gestion des AAT dérivés du plasma humain sera toutefois sous la responsabilité d'Héma-Québec à la suite de la prochaine sollicitation de marché. À ce moment-là, les produits présents sur la *Liste de produits du système du sang du Québec* pourront participer à cette sollicitation qui déterminera le ou les produits distribués au Québec par Héma-Québec.
- Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid représente une option de rechange jugée bioéquivalente au Prolastin<sup>MC</sup>-C qui ne diffère que par sa formulation ([INESSS 2023b](#)). En effet, Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid se présente sous forme de solution pour perfusion I.V. alors que le Prolastin<sup>MC</sup>-C est une poudre pour perfusion I.V.
- Héma-Québec sera responsable de la gestion des AAT à la suite du prochain appel d'offres pour ces produits.
- Santé Canada note que la fabrication de Pronextica<sup>MC</sup> Liquid et de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid comprend les mêmes étapes de purification, dont le fractionnement de Cohn, la précipitation au polyéthylène glycol, la filtration en profondeur, le traitement par solvant/détergent et la nanofiltration de 15 nm (Santé Canada).

La valeur thérapeutique des AAT a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement du DAAT ([INESSS 2023a](#), [INESSS 2023b](#), [INESSS 2023c](#)). L'avis de conformité de Santé Canada vient confirmer que la composition de ce produit est similaire aux produits déjà évalués (Santé Canada).

### Besoin de santé

Des traitements qui interrompent ou ralentissent la progression de l'emphysème et la détérioration des fonctions pulmonaires et hépatiques répondraient aux besoins de santé actuels, surtout s'ils amélioraient la qualité de vie des individus atteints et de leurs proches. La simplification du processus d'accès à la thérapie d'augmentation est également souhaitable. Advenant l'ajout du Pronextica<sup>MC</sup> Liquid sur la *Liste de produits du système du sang du Québec*, cette nouvelle formulation d'AAT représenterait une option supplémentaire de traitement.

### Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du Pronextica<sup>MC</sup> Liquid, l'INESSS a reçu 1 communication de l'Association AlphaNet Canada. Des informations sur la méthodologie de la démarche participative, dont [un guide des processus et des méthodes](#), peuvent être consultées sur le [site de l'INESSS](#). Les éléments suivants ont été relevés lors de cette démarche.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 DAAT est une maladie génétique rare qui, sans traitement, prédispose les personnes atteintes aux infections, à de l'emphysème précoce et à un plus haut taux de mortalité. Les manifestations cliniques du DAAT affectent plusieurs aspects de la vie des patients, dont l'emploi, les relations, les activités parascolaires, et les tâches quotidiennes. La famille et les proches aidants rapportent ressentir du stress, de l'anxiété, du chagrin et des inquiétudes pour l'avenir. Des sentiments d'isolement et des pressions financières ont également été rapportés par les individus atteints et leurs proches.

La thérapie par l'AAT, dite thérapie d'augmentation, est le traitement ayant un effet sur la destruction des poumons. Les effets bénéfiques de cette thérapie ont été démontrés sur la réduction du nombre et de la sévérité des exacerbations, de l'utilisation des ressources en santé et sur le ralentissement du déclin de la qualité de vie en lien avec la capacité pulmonaire.

L'organisme rapporte un résumé de conversations téléphoniques réalisées auprès de 28 résidents du Québec atteints d'un DAAT. Les répondants ont exprimé un grand intérêt pour une thérapie d'augmentation produite à partir de plasma canadien et distribuée par Héma-Québec. Ils ont également mentionné que la production d'un AAT à partir de sang de donateurs canadiens diminuerait les inquiétudes concernant les ruptures d'approvisionnement et pourrait réduire les coûts de traitement pour les patients. À l'heure actuelle, les décisions d'accès à la thérapie d'augmentation par le régime d'assurance médicaments du Québec (patient d'exception) peuvent prendre plusieurs mois. La gestion de l'accès et de la distribution des ATT par Héma-Québec favoriserait aux patients un accès rapide et ininterrompu à leur traitement.

### Justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité et conséquences sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

Le tableau ci-dessous fait état des prix unitaires de Pronextica<sup>MC</sup> Liquid ainsi que de ses principaux comparateurs. Précisons que bien que ces comparateurs figurent tous sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*, aucun n'est présentement distribué par Héma-Québec.

#### Coûts d'acquisition de Pronextica<sup>MC</sup> Liquid et de ses principaux comparateurs (INESSS)

Inhibiteurs de l'alpha <sub>1</sub> -antitrypsine Marque de commerce, Fabricant	Forme	Présentation et teneur	Prix unitaire <sup>a</sup>
Pronextica <sup>MC</sup> Liquid Grifols Canada Ltée	Sol. Perf. I.V.	Fiole de 1 000 mg/20 ml	■ \$
<b>COMPARATEURS</b>			
Glassia <sup>MC</sup> Takeda Canada inc.	Sol. Perf. I.V.	Fiole de 1 000 mg/50 ml	■ \$
Prolastin <sup>MC</sup> -C Grifols Canada Ltée	Pd. Perf. I.V.	Fiole de 1 000 mg	■ \$
Prolastin <sup>MC</sup> -C Liquid Grifols Canada Ltée	Sol. Perf. I.V.	Fiole de 1 000 mg	■ \$
Zemaira <sup>MC</sup> CSL Behring Canada inc.	Pd. Perf. I.V.	Fiole de 1 000 mg Fiole de 4 000 mg Fiole de 5 000 mg	■ \$ ■ \$ ■ \$

Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse; Pd. Perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse.

a Il s'agit des prix soumis par les fabricants lors de la présente ou des précédentes évaluations, ou de celui remboursé par la RAMQ dans le cadre de la mesure du patient d'exception (octobre 2024).



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

Dans ses précédentes évaluations ([INESSS 2023a](#), [INESSS 2023b](#), [INESSS 2023c](#)), l'INESSS rappelait qu'aux prix remboursés par le régime public d'assurance médicaments ou soumis par les fabricants, les 4 inhibiteurs de l'alpha<sub>1</sub>-antitrypsine figurant sur la *Liste des produits du sang du Québec* n'étaient pas efficaces par rapport aux meilleurs soins de soutien, et qu'aucun n'était distribué par Héma-Québec. Il estimait que pour atteindre un ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de 50 000 et de 100 000 \$/par année de vie gagnée pondérée par la qualité (AVAQ gagnée), le prix de 1 fiole de 1 000 mg/20 ml devait être de ■ \$ et de ■ \$, respectivement.

L'impact budgétaire du remboursement public de Pronextica<sup>MC</sup> Liquid au prix soumis devrait avoisiner les ■ \$ sur 3 ans, et ce, pour le traitement de 54 patients. Cet impact budgétaire est dérivé de celui estimé par l'INESSS pour le Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid ([INESSS 2023b](#)) et considère que 1 seul inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-antitrypsine serait remboursé et occuperait l'ensemble du marché.

[Retour à la recommandation](#)

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glassia<sup>MC</sup> – Déficit congénital en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine. Avis rédigé par Richard Bisaillon, Christian Kouakou, Alexandre Paré et Rania Saidi. Québec, Qc : INESSS; 2023a. 26 p.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid – Déficit congénital en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine. Avis rédigé par Richard Bisaillon, Christian Kouakou, Alexandre Paré et Rania Saidi. Québec, Qc : INESSS; 2023b. 32 p.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Zemaira<sup>MC</sup> – Déficit congénital en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine. Avis rédigé par Richard Bisaillon, Christian Kouakou, Alexandre Paré et Rania Saidi. Québec, Qc : INESSS; 2023c. 35 p.

Santé Canada. Détails sur: PRONEXTICA LIQUID. Mise à jour le 28 novembre 2024. [En ligne. Page consultée le 24 septembre 2024] Disponible à : <https://pmps.hpfb-dgpsa.ca/dhpp/resource/103152>.

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



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

Avis transmis au ministre | Janvier 2025

**Marque de commerce :**

Rybrevant

**Dénomination commune :**

Amivantamab

**Fabricant :**

Janss. Inc.

**Forme :**

- ▶ Solution pour perfusion intraveineuse

**Teneur :**

- ▶ 50 mg/ml (7 ml)

**Recommandation**



**Inscription – Sous conditions**

Inscription de Rybrevant<sup>MC</sup> pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé non résécable ou métastatique présentant une mutation activatrice par insertion dans l'exon 20 du gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique, en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, si les conditions décrites ci-dessous sont respectées.

**Indication évaluée**

En association avec le carboplatine et le pemetrexed, pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé non résécable ou métastatique, porteur de mutations activatrices par insertion dans l'exon 20 (ex20ins) du gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique (*EGFR*).

**Liste des médicaments concernée**

- ▶ *Liste des médicaments – Établissements*

**Conditions**

- ▶ Médicament d'exception
- ▶ 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).

### Indication reconnue

- ◆ en association avec le carboplatine et le pemetrexed, pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention du cancer du poumon non à petites cellules localement avancé non résecable ou métastatique, chez les personnes :
  - dont la tumeur présente une mutation activatrice par insertion dans l'exon 20 (ex20ins) du gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique (*EGFR*);  
et
  - dont le statut de performance sur l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

### Valeur thérapeutique

- ▶ Environ 1 % des cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) présentent une mutation activatrice par insertion dans l'exon 20 (ex20ins) du gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique (*EGFR*). Les CPNPC ayant ce type de mutation sont plus fréquents chez les femmes, les personnes d'origine asiatique et les non-fumeurs.
- ▶ Le traitement de 1<sup>re</sup> intention standard du CPNPC ex20ins *EGFR* repose sur l'usage d'une chimiothérapie à base d'un sel de platine associée au pemetrexed. Aucune thérapie ciblant spécifiquement cette mutation n'est offerte actuellement et les inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'*EGFR* de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> générations remboursés sont généralement peu ou pas efficaces en présence de cette mutation.
- ▶ En l'absence de traitement efficace, le pronostic de survie globale des patients atteints d'un CPNPC ex20ins *EGFR* est défavorable par rapport à celui des patients atteints d'un CPNPC porteurs de mutations communes de l'*EGFR*. En comparaison des autres types de mutation, l'effet de la mutation ex20ins *EGFR* sur le pronostic est incertain. Selon les données parcellaires de la littérature et les cliniciens consultés, avec les options actuelles en 1<sup>re</sup> intention de traitement, la survie sans progression moyenne est d'environ 6 mois. L'espérance de vie des patients varie entre 10 et 20 mois.
- ▶ En raison du manque d'options thérapeutiques efficaces pour traiter les patients atteints de CPNPC ex20ins *EGFR*, la maladie devient rapidement réfractaire aux options offertes. Il existe donc un besoin de traitements efficaces pouvant améliorer l'espérance de vie ou, du moins, retarder la progression de la maladie, tout en offrant un profil d'innocuité favorisant le maintien de la qualité de vie.
- ▶ L'amivantamab est un anticorps bispécifique ciblant les mutations ex20ins *EGFR* qui est administré par perfusion intraveineuse.
- ▶ Les résultats d'efficacité et d'innocuité de l'association amivantamab/chimiothérapie reposent sur l'étude PAPILLON, dont le devis est de bonne qualité méthodologique et de bon niveau de preuve (phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert). Le comparateur est la chimiothérapie à base de carboplatine et pemetrexed, traitement standard pour ces patients au Québec.
- ▶ À l'analyse principale, l'ajout de l'amivantamab à la chimiothérapie est associé à un gain de survie sans progression de 4,7 mois (médianes de 11,4 et 6,7 mois, respectivement pour les groupes amivantamab/chimiothérapie et chimiothérapie seule) et à une amélioration du taux de réponse objective de 26 % (73 % contre 47 %). L'ampleur de ces bénéfices est jugée cliniquement importante par les cliniciens. Quant à la survie globale, les résultats sont incertains. Plusieurs éléments contribuent à cette incertitude : 1- L'analyse n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les 2 groupes, mais le pourcentage élevé de patients du groupe chimiothérapie ayant reçu l'amivantamab en monothérapie à la progression de la maladie a pu influencer ce résultat. 2- Des analyses de sensibilité suggèrent un gain de survie globale. 3- L'estimation ponctuelle du rapport des risques instantanés suggère une diminution du risque de décès de 37 %. En raison de la non-proportionnalité des risques, ce résultat est difficile à interpréter. 4- La validité de la survie sans progression comme paramètre intermédiaire de la survie globale dans le CPNPC ex20in *EGFR* est incertaine. En tenant compte de ces éléments et du fait que le pourcentage de patients en vie à 24 mois est estimé à 72 % dans le groupe amivantamab/chimiothérapie et à 54 % dans le groupe chimiothérapie, un gain de survie globale n'est pas exclu.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 profil d'innocuité de l'association amivantamab/chimiothérapie comporte des effets indésirables dont les plus fréquents sont d'ordre hématologique, dermatologique et gastro-intestinal. Les cliniciens consultés jugent que le profil d'innocuité global et la prise en charge des toxicités sont similaires à ceux d'autres thérapies ciblant l'*EGFR* ou le facteur de la transition mésenchymateuse épithéliale (*MET*) ainsi qu'à l'administration de chimiothérapie. De plus, ils considèrent qu'ils sont maintenant habitués et ont développé l'expertise requise pour la gestion de ce profil de toxicité de façon autonome. Cependant, le devis ouvert de l'étude PAPILLON pourrait induire un biais concernant la détection de certains effets indésirables.
- ▶ Les résultats de l'analyse des données de qualité de vie suggèrent que l'ajout de l'amivantamab à la chimiothérapie ne semble pas avoir d'impact préjudiciable sur la qualité de vie des patients. Toutefois, aucune conclusion formelle sur ce paramètre ne peut être tirée, en raison de la nature exploratoire de cette analyse.

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

- ▶ Le prix unitaire de 1 fiole de 350 mg/7 ml d'amivantamab est de 1 676 \$. Son coût d'acquisition par cycle de 21 jours, en association avec la chimiothérapie, est de 20 294 à 25 322 \$ pour le cycle 1, de 6 886 à 8 562 \$ pour le cycle 2, de 8 562 à 10 238 \$ pour le cycle 3 et le cycle 4 et de 8 513 à 10 189 \$ pour les cycles suivants. Ce coût d'acquisition est supérieur à celui de la chimiothérapie seule (182 \$ pour les 4 premiers cycles et ■ \$ pour les cycles suivants).
- ▶ Une analyse coût-utilité a été retenue pour évaluer l'efficacité de l'amivantamab en association avec la chimiothérapie. Une approche par scénarios a été privilégiée en raison, notamment, de l'incertitude entourant l'ampleur du gain de survie globale en faveur de l'amivantamab/chimiothérapie, alors qu'il n'est pas démontré dans l'étude PAPILLON.
- ▶ Le scénario inférieur fait état d'un ratio coût-utilité incrémental (RCUI) d'environ 227 462 \$/année de vie pondéré par la qualité (AVAQ) gagnée, lequel tient compte d'un gain de survie majoritairement attribué à la survie sans progression et une courbe d'extrapolation de la survie globale plus optimiste pour l'amivantamab/chimiothérapie.
- ▶ Le scénario supérieur, où le gain de survie est encore majoritairement attribué à la survie sans progression, mais où la courbe d'extrapolation de la survie globale utilisée pour l'amivantamab/chimiothérapie est plus pessimiste, fait état d'un RCUI d'environ 317 950 \$/AVAQ gagnée.
- ▶ Pour obtenir un RCUI de 50 000 \$/AVAQ gagné, une baisse de prix d'au moins 79 % (scénario inférieur) et 85 % (scénario supérieur) doit être présumée à l'amivantamab. Pour obtenir un RCUI de 100 000 \$/AVAQ gagné, une réduction du prix d'au moins 56 % (scénario inférieur) et 69 % (scénario supérieur) doit plutôt être présumée.

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

- ▶ L'administration de l'amivantamab requiert une mobilisation importante des ressources du système de soins, particulièrement pour les 1<sup>res</sup> doses de traitement qui nécessitent un temps total de perfusion de 4 à 6 heures.
- ▶ La stabilité du produit, une fois reconstitué, est de 10 heures, temps de perfusion compris. Cela requiert que la reconstitution soit faite seulement lorsque le patient est déjà prêt dans la salle d'administration. Cela risque de rendre son utilisation complexe, notamment, pour les centres où les médicaments sont préparés hors site.
- ▶ Des coûts d'environ 15,9 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'amivantamab en association avec la chimiothérapie pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention de patients atteints du CPNPC ex20ins *EGFR* localement avancé ou métastatique. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 140 patients seraient traités au cours de ces années.



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

## Délibération du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sur la valeur thérapeutique et l'ensemble des aspects prévus par la loi

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, les membres du Comité sont d'avis d'inscrire Rybrevant<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé non résécable ou métastatique, chez les personnes dont la tumeur présente une mutation activatrice par insertion dans l'exon 20 du gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique (ex20ins *EGFR*).

### Appréciation de la valeur thérapeutique

Les membres du Comité ayant exercé leur droit de vote reconnaissent majoritairement la valeur thérapeutique de l'amivantamab en association avec la chimiothérapie à base de carboplatine et de pemetrexed pour le traitement des adultes atteints d'un CPNPC ex20ins *EGFR*. L'appréciation de la valeur thérapeutique repose sur les arguments suivants :

- ▶ Les membres sont sensibles au grand besoin de santé des patients atteints d'un CPNPC ex20ins *EGFR* localement avancé non résécable ou métastatique considérant que leur pronostic de survie est sombre et dans la mesure où les options de traitement actuellement offertes sont peu nombreuses et ont une efficacité très limitée.
- ▶ Les membres considèrent que les résultats de l'étude PAPILLON, étude de phase III de bonne qualité méthodologique, leur permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'ajout de l'amivantamab à la chimiothérapie carboplatine/pemetrexed sur la survie sans progression et le taux de réponse objective, d'autant plus que l'ampleur des bénéfices est jugée cliniquement importante par les cliniciens consultés.
- ▶ Concernant la survie globale, la majorité des membres sont d'avis qu'en dépit de l'absence de gain démontré, il est plausible que l'ajout de l'amivantamab à la chimiothérapie prolonge la vie des patients. Pour étayer leur position, ces membres s'appuient notamment sur l'influence défavorable qu'aurait pu exercer, sur les résultats, le pourcentage élevé de patients du groupe chimiothérapie ayant reçu l'amivantamab à la progression ainsi que sur les résultats d'analyses de sensibilité suggérant un tel effet. En revanche, pour d'autres membres, l'absence de gain démontré sur la survie globale, combinée au fait que l'on ne puisse interpréter le rapport des risques instantanés en raison de la non-proportionnalité des risques ni extrapoler les résultats de survie sans progression est un élément qui les préoccupe. Ces membres estiment qu'en raison de l'incertitude importante quant au bénéfice réel d'ajouter l'amivantamab à la chimiothérapie, il serait préférable d'attendre les résultats de l'analyse finale de l'étude PAPILLON pour mieux apprécier l'effet du traitement sur ce paramètre.
- ▶ Les membres sont d'avis que les effets indésirables causés par l'association amivantamab/chimiothérapie sont importants, principalement les infections et les effets dermatologiques. Toutefois, compte tenu du pronostic sombre de la maladie et de l'expérience acquise par les cliniciens dans la gestion de ces événements, ils considèrent que le profil d'innocuité de la thérapie est acceptable. Certains membres ont toutefois soulevé des préoccupations quant à la mortalité en début de traitement, qui semble plus élevée dans le groupe recevant le traitement à l'essai.

### Appréciation des autres aspects prévus par la loi

- ▶ À la lumière des analyses économiques effectuées, les membres estiment que l'amivantamab ne constitue pas une option de traitement efficiente à ce prix de vente soumis, et ce, peu importe l'ampleur de la survie globale utilisée dans les différents scénarios. Ce rapport défavorable entre le coût et l'efficacité, combiné à l'importante incidence budgétaire, justifie une atténuation du fardeau économique comme condition d'inscription.

### Conclusion basée sur la prise en compte de l'ensemble des aspects

Étant donné que le besoin de santé est important et que des bénéfices de survie sans progression et de réponse objective sont démontrés, malgré l'incertitude quant aux bénéfices sur la survie globale, les membres jugent que 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).

remboursement de l'amivantamab pour le traitement du CPNPC ex20ins *EGFR* constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication reconnue et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

### Recommandation au ministre

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

## ÉVALUATION

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

### Description du médicament

L'amivantamab est un anticorps bispécifique qui se lie aux récepteurs du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor - EGFR*) et du facteur de la transition mésenchymateuse épithéliale (*mesenchymal-epithelial transition factor - MET*), ce qui perturbe leur fonctionnement en bloquant la liaison des ligands et en augmentant leur dégradation. La liaison de l'amivantamab à ces récepteurs induit la destruction des cellules cancéreuses par le biais d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et par un processus de trogocytose (échange de fragments de membranes entre les cellules tumorales et les macrophages). Ce médicament ne semble pas pénétrer la barrière hématoencéphalique (Petrini 2022). Il s'administre par perfusion intraveineuse.

Il est notamment indiqué « en association avec le carboplatine et le pemetrexed comme traitement de première intention chez les patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, porteurs de mutations activatrices d'insertion de l'exon 20 du récepteur du facteur de croissance épidermique (*EGFR*). »

### Contexte de l'évaluation

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de Rybrevant<sup>MC</sup> faite par l'INESSS pour cette indication. Il s'agit d'un produit évalué par Santé Canada dans le cadre du projet [Orbis](#).



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

## Valeur thérapeutique

### Contexte de la maladie

Le cancer du poumon est le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué ainsi que la principale cause de décès par cancer au Canada. Le Québec compte parmi les provinces où le taux d'incidence et le taux de mortalité normalisé selon l'âge sont les plus élevés du Canada (Statistiques canadiennes sur le cancer 2020). Selon les données les plus récentes du Registre québécois du cancer, il y a eu 10 264 nouveaux cas de cancer du poumon diagnostiqués et 6 051 décès enregistrés au Québec en 2021 ([SRQC 2024](#)). La survie nette à 5 ans varie entre 3 % (pour une maladie de stade IV) et 62 % (pour une maladie de stade I; SCC 2023). Le CPNPC représente 88 % des cas de cancers du poumon (Statistiques canadiennes sur le cancer). Avec une proportion de 4 à 12 % de l'ensemble des mutations du gène de l'*EGFR*, les ex20ins représentent le 3<sup>e</sup> des types de mutation de l'*EGFR* les plus fréquents après la délétion de l'exon 19 (exdel19) et la substitution dans l'exon 21 (L858R), appelées mutations communes et représentant 85 % des mutations de l'*EGFR* (Bai 2023). Les mutations ex20ins *EGFR* comptent pour environ 1 % de l'ensemble des CPNPC (intervalle 0,1 à 4 %; Burnett 2021). Elles sont hétérogènes sur le plan moléculaire et plus d'une centaine de variants ont été décrits dans la littérature (Ou 2023a). L'histoire naturelle de la maladie et le pronostic général des patients atteints d'un CPNPC présentant une mutation ex20ins *EGFR* sont peu documentés et le nombre de personnes incluses dans les études est généralement limité. Les caractéristiques clinicopathologiques de ces patients semblent similaires à celles de ceux présentant des mutations communes de l'*EGFR*, soit un diagnostic plus fréquent chez les femmes, les non-fumeurs (ou fumeurs légers), les Asiatiques et un adénocarcinome comme type histologique (Burnett, Riess 2018, Oxnard 2013). Selon des études de faible niveau de preuve, le pronostic de survie globale de ces patients est généralement plus sombre que celui des patients atteints d'un CPNPC présentant des mutations communes de l'*EGFR* (exdel19 et L858R) puisque ces derniers bénéficient de traitements ciblés efficaces. Toutefois, en comparaison des CPNPC sans aberration génomique, il n'est pas certain que la survie globale soit différente (Oxnard, Chouaid 2021, Choudhury 2021, Leduc 2017, Remon 2020).

Le traitement de 1<sup>re</sup> intention du CPNPC localement avancé non résécable ou métastatique présentant des ex20ins *EGFR* repose principalement sur l'usage d'une chimiothérapie associant un sel de platine, généralement le carboplatine, et le pemetrexed, suivie d'un traitement d'entretien par le pemetrexed. D'autres traitements sont possibles, notamment les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) de l'*EGFR* comme l'osimertinib (Tagrisso<sup>MC</sup>), mais ils sont très rarement prescrits puisque les tumeurs porteuses d'une mutation ex20ins *EGFR* sont généralement peu ou pas sensibles aux ITK *EGFR*, notamment ceux de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> génération (Yasuda 2021, Kim 2019, Yang 2015). Il est à noter que l'évaluation des traitements du CPNPC présentant une mutation ex20ins *EGFR* repose généralement sur des données de faible qualité, qui incluent souvent un petit nombre de patients. Une méta-analyse portant sur des études en contexte réel de soins rapporte un taux de réponse objective de 24,6 % et des médianes de survie sans progression et de survie globale de 5,6 mois et 19,6 mois, respectivement, pour la chimiothérapie à base de sels de platine comme traitement de 1<sup>re</sup> intention (Kwon 2022). De plus, d'autres études en contexte réel aux États-Unis de la base de données Flatiron Health, entre 2011 et 2020, rapportent que les patients présentant des mutations ex20ins *EGFR* sont traités en 1<sup>re</sup> intention principalement par du carboplatine et des ITK *EGFR*. Ces études rapportent une survie sans progression chez les patients avec mutations ex20ins *EGFR* de 2,9 à 5,2 mois, contre 10,5 mois chez les patients avec mutations *EGFR* communes (Bazhenova 2021, Ou 2023b).

À la progression de la maladie, une monochimiothérapie, le plus souvent le docetaxel, ou la gemcitabine comme option de rechange, est offerte à ces patients (NCCN 2024). De plus, il est à noter que l'amivantamab a fait l'objet d'une recommandation de l'INESSS en 2023 ([INESSS 2023](#)) pour le traitement de 2<sup>e</sup> intention ou plus chez les patients dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. La valeur thérapeutique de cette thérapie n'a pas été reconnue. Certaines immunothérapies ciblant le PD-1/PD-L1 sont également possibles, mais généralement réservées à la dernière intention de traitement, car leur efficacité est réduite en présence de mutations communes de l'*EGFR* et demeure incertaine en présence d'une mutation ex20ins *EGFR* (Kwon, Remon, Brazel 2022).



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

## Besoin de santé

Les patients atteints d'un CPNPC localement avancé qui ne sont pas admissibles à une résection chirurgicale ni à une chimioradiothérapie définitive ou métastatique ont un pronostic vital sombre. La visée des traitements est palliative. De plus, ceux dont le cancer présente une mutation ex20in *EGFR* semblent avoir un pronostic plus défavorable que ceux dont la tumeur présente une mutation commune de l'*EGFR*, notamment car les thérapies ciblées inscrites sur les listes, tels les ITK *EGFR*, semblent exercer une faible activité concernant cette aberration génique (Yasuda, Kim, Yang). Malgré le traitement usuel qui consiste en une chimiothérapie composée de carboplatine et de pemetrexed, l'espérance de vie est généralement courte. Aucune thérapie efficace pour les tumeurs exprimant des mutations ex20ins *EGFR* n'est actuellement inscrite sur les listes des médicaments. Il existe donc un besoin de traitements efficaces pouvant améliorer l'espérance de vie ou, du moins, retarder la progression de la maladie, tout en offrant un profil d'innocuité favorisant le maintien de la qualité de vie.

## Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude PAPILLON (Zhou 2023, Felip 2024, Girard 2023, Paz-Ares 2024), est retenue pour l'évaluation. De plus, l'INESSS a apprécié 1 comparaison indirecte ajustée par appariement, non publiée et soumise par le fabricant, avec des données individuelles provenant de bases de données en contexte de vie réelle.

## Étude PAPILLON

### Devis, but et population

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'amivantamab en association avec la chimiothérapie à base de carboplatine et de pemetrexed à celles de la chimiothérapie seule. Il a été réalisé sur 308 adultes atteints d'un CPNPC localement avancé non résécable ou métastatique, présentant une mutation activatrice ex20ins *EGFR* documentée. Pour être admis, les patients devaient avoir un CPNPC non épidermoïde confirmé histologiquement ou cytologiquement, ne pas avoir reçu de traitement systémique au préalable, présenter un statut fonctionnel sur l'ECOG de 0 ou 1 et avoir une maladie mesurable selon les critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* version 1.1 (RECIST v1.1). Les patients présentant des métastases cérébrales non traitées ou actives ainsi que ceux ayant des douleurs incontrôlées liées à la tumeur étaient exclus.

### Répartition, stratification et traitements

La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon la présence de métastases cérébrales (oui ou non) et le statut fonctionnel sur l'ECOG (0 ou 1). Les patients ont été répartis en 2 groupes pour recevoir, par cycle de 21 jours et par voie intraveineuse (I.V.), une thérapie à base de carboplatine et de pemetrexed, seule ou en association avec l'amivantamab. L'amivantamab était administré à la dose de 350 mg le jour 1, 1 050 mg (1 400 mg si poids  $\geq$  80 kg) le jour 2 et 1 400 mg (1 750 mg si poids  $\geq$  80kg) les jours 8 et 15 du cycle 1 et le jour 1 du cycle 2. Il était par la suite à la dose de 1 750 mg (2 100 mg si poids  $\geq$  80 kg) 1 fois toutes les 3 semaines. Le pemetrexed était administré à la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines et le carboplatine à une aire sous la courbe (ASC) de 5 mg/ml/min au jour 1 de chaque cycle de 21 jours. L'amivantamab et le pemetrexed étaient cessés à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable, tandis que le carboplatine était administré pour un maximum de 4 cycles, et cessé dans ces mêmes conditions. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose pouvait être réduite.

### Traitement subséquent

À la progression documentée de la maladie, les patients ayant reçu la chimiothérapie seule pouvaient recevoir l'amivantamab en monothérapie, en tant que traitement subséquent selon le schéma thérapeutique décrit ci-dessus.

### Paramètres d'évaluation et plan statistique

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Les paramètres secondaires clés sont le taux de réponse objective selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009) et la survie globale. L'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha) dans les analyses sur la survie sans progression, le taux de réponse objective et la survie globale était contrôlée selon un seuil



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

bilatéral de 5 %. Ces paramètres ont été testés selon une approche hiérarchisée. Une analyse intermédiaire et 1 analyse finale étaient planifiées pour la survie globale, avec un ajustement prévu pour tenir compte de la multiplicité des analyses selon la méthode O'Brien Fleming. Les principaux résultats, obtenus dans la population de l'ensemble d'analyse intégrale, après un suivi médian de 14,9 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude PAPILLON (Zhou 2023, Felip 2024, Girard 2023, EMA 2024)

Paramètre d'évaluation	Amivantamab/ chimiothérapie <sup>a</sup> (n = 153)	Chimiothérapie <sup>a</sup> (n = 155)	RRI ou RC (IC95 %); valeur p
Survie médiane sans progression <sup>b</sup>	11,4 mois	6,7 mois	RRI 0,40 (0,30 à 0,53) p < 0,001 <sup>c</sup>
Taux de réponse objective <sup>b,d</sup>	73 %	47 %	RC 2,97 (1,84 à 4,79) p < 0,001 <sup>c</sup>
Durée médiane de la réponse	(n = 111) 9,7 mois	(n = 72) 4,4 mois	s. o.
Survie médiane globale	NA	24,4 mois	RRI 0,67 (0,42 à 1,09) p = 0,11 <sup>e</sup>
Délai médian du début du traitement systémique subséquent <sup>f</sup>	17,7 mois	9,9 mois	RRI 0,35 (0,25 à 0,49) p < 0,0001 <sup>g</sup>
Survie médiane sans progression après le 1 <sup>er</sup> traitement subséquent <sup>h</sup>	NA	17,2 mois	RRI 0,49 (0,32 à 0,76) p = 0,001 <sup>g</sup>
Survie médiane sans progression symptomatique	NA	20,1 mois	RRI 0,67 (0,46 à 0,98) p = 0,04 <sup>g</sup>

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; NA : Non atteinte; RC : Rapport de cotes; RRI : Rapport des risques instantanés; s. o. : Sans objet.

a Chimiothérapie associant le carboplatine et le pemetrexed.

b Évaluée par un comité indépendant.

c Le résultat est statistiquement significatif selon un seuil de signification bilatéral de 0,05.

d Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* version 1.1 (RECIST v1.1) (Eisenhauer 2009).

e Le résultat n'est pas statistiquement significatif selon un seuil de signification bilatérale de 0,0008.

f Le délai du début du traitement systémique subséquent est défini comme le temps écoulé entre la date de la répartition aléatoire et la date de début du traitement anticancéreux ultérieur après l'arrêt du traitement principal ou le décès.

g L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement concernant la multiplicité des analyses.

h La survie sans progression symptomatique est définie comme le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la date de la 2<sup>e</sup> progression de la maladie, après le début d'un traitement anticancéreux subséquent, selon l'évaluation des investigateurs, ou le décès.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique (phase III, multicentrique et comparative), malgré certaines limites.
- L'étude n'est pas réalisée à l'insu des participants ni des investigateurs, ce qui pourrait influencer les résultats des paramètres subjectifs tels que l'innocuité, la qualité de vie et certaines évaluations cliniques. Toutefois, la survie sans progression et le taux de réponse objective ont été évalués par un comité indépendant, ce qui atténue le risque de biais de détection, le devis ouvert est donc jugé acceptable.
- Les risques de biais de sélection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- L'étude comporte un nombre suffisant de participants selon le calcul de la taille d'échantillonnage effectué au préalable, la stratification est effectuée selon des éléments jugés pertinents, les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes sauf en ce qui concerne l'ethnicité, notamment la population d'origine asiatique (64 % contre 59 %) et caucasienne (32 % contre 39 %), respectivement pour les groupes amivantamab/chimiothérapie et chimiothérapie. De plus, peu de patients ont été perdus au suivi (n = 3). Les déviations majeures du protocole sont survenues chez un pourcentage semblable de patients des 2 groupes (3,3 % pour le groupe amivantamab/chimiothérapie contre 2,6 % pour le groupe chimiothérapie), celles-ci sont peu susceptibles d'influencer les 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).

- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat dans le contexte du CPNPC ex20ins *EGFR* au stade localement avancé non résécable ou métastatique, car il permet de bien caractériser les bénéfices potentiels d'un nouveau médicament en 1<sup>re</sup> intention en limitant la contamination par les traitements subséquents. Cependant, la survie globale aurait été un paramètre principal intéressant puisqu'un gain de survie est considéré comme le but principal d'une thérapie à ce stade de la maladie. De plus, la validité de la survie sans progression comme paramètre intermédiaire de la survie globale dans le CPNPC ex20ins *EGFR* est incertaine.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.
- La durée du suivi est courte, mais adéquate pour l'évaluation du paramètre principal; elle aurait dû être prolongée pour l'évaluation de la survie globale.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont standards pour cette maladie et jugés adéquats par les cliniciens consultés.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 62 ans, 58 % étaient des femmes, 36 % sont d'origine caucasienne et 35 % ont un indice fonctionnel sur l'ECOG de 0. De plus, 16 % avaient un poids supérieur à 80 kg et 58 % des patients n'avaient pas d'antécédent de tabagisme. Les délais médians depuis le diagnostic initial et le diagnostic de cancer métastatique étaient respectivement de 1,8 et 1,5 mois. La majorité des patients (99 %) étaient atteints d'un adénocarcinome et 23 % avaient des antécédents de métastases cérébrales.
- De l'avis des cliniciens consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie malgré quelques différences. En effet, les participants de l'étude PAPHON sont notamment plus jeunes et la proportion de patients d'origine asiatique est moindre au Québec. L'effet de cette différence sur les résultats d'efficacité et d'innocuité, spécifiquement chez les patients ayant un CPNPC présentant une mutation ex20ins *EGFR*, est inconnu. Cependant, ces différences ne risquent pas d'avoir d'incidence importante sur l'interprétation des résultats, selon les cliniciens consultés.
- Le traitement comparateur, soit l'association carboplatine/pemetrexed, est considéré comme adéquat par les cliniciens consultés, car la majorité de ces patients au Québec sont traités par cette association.

### Efficacité

Après un suivi médian de 14,9 mois, les résultats de l'analyse principale démontrent que l'ajout de l'amivantamab à la chimiothérapie améliore de façon statistiquement significative la survie sans progression des patients atteints d'un CPNPC ex20ins *EGFR*. Cela correspond à une diminution de 60 % du risque de progression ou de décès. Le bénéfice sur la survie sans progression est par ailleurs corroboré par les analyses de sensibilité, dont celle effectuée par les investigateurs (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,38 [intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) 0,29 à 0,51]). Il est également observé dans tous les sous-groupes prédéfinis, ce qui renforce la portée des conclusions. Notons toutefois que ces analyses demeurent de nature exploratoire et doivent être interprétées avec prudence, notamment en raison du faible nombre de participants dans certains sous-groupes.

Les résultats montrent également que l'ajout de l'amivantamab à la chimiothérapie permet à une plus grande proportion de personnes atteintes d'un CPNPC ex20ins *EGFR* d'obtenir une réponse tumorale objective; une différence nette de 26 % par rapport à la chimiothérapie seule est observée. Notons que peu de réponses complètes sont toutefois constatées dans les 2 groupes (3,9 % pour le groupe amivantamab/chimiothérapie contre 0,7 % pour le groupe chimiothérapie). De plus, l'analyse de la durée de la réponse suggère une différence de 5,3 mois en faveur de l'association amivantamab/chimiothérapie. En ce qui concerne la survie globale, les données étaient immatures au moment de l'analyse, la médiane n'était pas atteinte dans le groupe amivantamab et elle était de 24,4 mois dans le groupe chimiothérapie. Aucune différence statistiquement significative entre les groupes n'a pu être mise en évidence. Cependant, le pourcentage élevé de patients du groupe chimiothérapie ayant reçu l'amivantamab à la progression (45,8 %) pourrait avoir influencé les résultats. Des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre. Notons que le pourcentage de patients en vie à 24 mois est estimé à 72 % dans le groupe amivantamab et à



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

54 % dans le groupe chimiothérapie. De plus, les résultats d'analyses de sensibilité utilisant des méthodes statistiques pour corriger la permutation des groupes suggèrent que l'ajout de l'amivantamab à la chimiothérapie permet d'obtenir un gain de survie chez ces patients. En effet, l'*Inverse probability of censoring weighting* (IPCW) a estimé un RRI de ■■■ (IC95 % ■■■ à ■■■) et le *Two-stage estimation* (TSE) utilisant une régression multivariable de Weibull a estimé un RRI de ■■■ (IC95 % ■■■ à ■■■).

Les résultats des autres paramètres secondaires sont tous en faveur de l'association amivantamab/chimiothérapie. Toutefois, puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement relatif à la multiplicité des analyses, ces analyses statistiques sont considérées comme exploratoires.

Une analyse *ad hoc* avec un suivi supplémentaire d'environ 4 mois (■■■■■■■■■■) a été réalisée à la demande de la *Food and Drug Administration* (FDA). Dans cette analyse, les données de survie globale étaient toujours immatures, ■■■ décès dans le groupe amivantamab et ■■■ dans le groupe chimiothérapie étaient observés. Les résultats de cette analyse suggèrent un RRI de ■■■ (■■■ à ■■■)  $p =$  ■■■. Les taux de survie estimés à 36 mois étaient de ■■■ % dans le groupe amivantamab et à ■■■ % dans le groupe chimiothérapie.

### Innocuité

Des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 75 % des patients traités par l'association amivantamab/chimiothérapie comparativement à 54 % de ceux ayant reçu la chimiothérapie seule. Parmi ceux-ci, les principaux sont la neutropénie (33 % contre 23 %), le rash (11 % contre 0 %), la leucopénie (11 % contre 3 %), l'hypokaliémie (9 % contre 1 %) et la paronychie (7 % contre 0 %). Des effets indésirables graves ont été rapportés par 37 % des patients du groupe amivantamab et 31 % patients du groupe chimiothérapie. Ceux-ci sont liés principalement à des infections (■■■ % contre ■■■ %) et des affections respiratoires (■■■ % contre ■■■ %), respectivement dans les groupes amivantamab et chimiothérapie. Quant aux effets indésirables d'intérêt associés à l'inhibition de l'EGFR, les principaux de tous grades sont la paronychie (56 % contre 0 %), les éruptions cutanées (54 % contre 8 %), les dermatites acnéiformes (31 % contre 3 %), les stomatites (25 % contre 6 %) et les diarrhées (21 % contre 13 %) et ceux associés à l'inhibition du *MET* sont l'hypoalbuminémie (41 % contre 10 %) et l'œdème périphérique (30 % contre 10 %). En ce qui concerne les réactions de tous grades liées à la perfusion, elles sont survenues chez 43 % des patients traités par l'association amivantamab/chimiothérapie comparativement à 1 % de ceux ayant reçu la chimiothérapie seule; pour cette raison, des prémédications obligatoires et optionnelles à base de glucocorticoïdes, antihistaminiques, antipyrétiques et antiémétiques sont offertes aux patients. De plus, la 1<sup>re</sup> dose d'amivantamab est fractionnée en 2 jours, ce qui peut réduire l'incidence de ces réactions. Sept (5 %) patients du groupe amivantamab et 4 (3 %) patients du groupe chimiothérapie sont décédés en lien avec des toxicités liées aux traitements à l'étude, dont ■■■ (■■■ %) décès du groupe amivantamab et ■■■ (■■■ %) décès du groupe chimiothérapie causés par des infections.

### Qualité de vie

Des données sur la qualité de vie, issues de l'étude PAPILLON, ont été présentées sous la forme d'une affiche au congrès de l'*European Lung Cancer Congress 2024* (Paz-Ares). Les questionnaires utilisés, soit l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC-QLQ-C30) et le *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function 8c* (PROMIS-PF 8c), sont reconnus et validés. À la visite de départ, le taux de remplissage des questionnaires était  $\geq$  ■■■ % pour les 2 groupes et pour tous les questionnaires, il s'est maintenu  $\geq$  ■■■ % jusqu'au cycle 33 pour les patients encore à l'étude. Il est à noter, toutefois, qu'une attrition importante (plus de la moitié des patients par rapport à la visite de départ) est observée à partir des cycles 9 et 13, respectivement pour les groupes amivantamab/chimiothérapie et chimiothérapie seule.

L'analyse des données après un suivi de 6 mois (189 jours) indique que le pourcentage de patients présentant un fonctionnement physique stabilisé ou amélioré par rapport aux valeurs de base est plus élevé dans le groupe recevant l'association amivantamab/chimiothérapie (54 %) que dans celui recevant la chimiothérapie (41 %). Il en est de même pour ce qui est du fonctionnement émotionnel amélioré ou stable (63 % contre 47 %). En ce qui concerne le fonctionnement cognitif (47 % contre 38 %), le fonctionnement de rôle (50 % contre 41 %) et l'état de santé global (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).

contre 42 %), de petites différences, non statistiquement significatives, ont été observées. Par ailleurs, moins de patients du groupe amivantamab/chimiothérapie ont rapporté de la dyspnée (57 % contre 75 %), de la douleur (64 % contre 69 %) ou de la fatigue (82 % contre 92 %) comparativement à ceux du groupe chimiothérapie. Cependant, aucune amélioration cliniquement significative par rapport aux valeurs de départ (*minimal clinically important differences* [MCID]) n'a été observée dans les 2 groupes, selon les seuils de signification établis dans la littérature ( $\geq 10$  points pour l'EORTC QLQ-C30; Aaronson 1993). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de leur caractère exploratoire et de l'attrition importante des patients ayant rempli les questionnaires au fil du temps. Par conséquent, l'INESSS ne peut tirer de conclusion fiable concernant l'effet de l'ajout de l'amivantamab à l'association carboplatine/pemetrexed sur la qualité de vie des patients.

### **Comparaison indirecte**

Le fabricant a soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement, non publiée, réalisée avec des données individuelles provenant de bases de données en contexte de vie réelle, ayant pour but de comparer l'efficacité de l'association amivantamab/chimiothérapie à celle, entre autres, des ITK *EGFR* (afatinib, erlotinib, mobocertinib ou osimertinib) ou des associations immunothérapie/chimiothérapie (carboplatine/pemetrexed/pembrolizumab et carboplatine/paclitaxel/pembrolizumab) chez des patients atteints d'un CPNPC ex20ins *EGFR* non résécable ou métastatique.

Étant donné que les traitements ayant servi de comparateurs ne sont pas utilisés au Québec et que la chimiothérapie employée dans le cadre de l'étude pivot PAPILLON (carboplatine/pemetrexed) est le traitement standard, l'appréciation de la comparaison indirecte soumise n'est pas jugée utile. Par conséquent, elle n'a pas été retenue dans les présents travaux.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation de l'amivantamab, l'INESSS a reçu 1 communication conjointe des associations Cancer pulmonaire Canada, du Réseau canadien des survivants du cancer et de la Fondation santé pulmonaire. Des informations sur la méthodologie de la démarche participative, y compris [un guide des processus et des méthodes](#), peuvent être consultées sur le [site de l'INESSS](#). Les éléments suivants ont été relevés lors de cette démarche.

Des entrevues ont été réalisées en ligne par Cancer pulmonaire Canada et le Réseau canadien des survivants du cancer entre les mois de mai et juillet 2024. Au total, 9 personnes ont répondu au sondage, dont 7 Canadiens, 1 Américain et 1 Britannique. Tous les répondants avaient reçu l'amivantamab en 1<sup>re</sup> ou en 2<sup>e</sup> intention, dont 3 en association avec la chimiothérapie dans le cadre de l'étude PAPILLON, 8 étaient atteints d'un CPNPC ex20ins *EGFR* et 1, d'un CPNPC porteur d'une mutation L858R de l'exon 21 de l'*EGFR*.

Avant d'avoir accès à l'amivantamab, certains patients ont essayé plusieurs thérapies, dont la chimiothérapie, l'immunothérapie, des ITK *EGFR* et la radiothérapie. Ces thérapies étaient associées à plusieurs effets indésirables, dont la perte d'appétit, la fatigue, les diarrhées, l'altération du goût, la difficulté à manger et à boire, des affections de la peau et des pertes de mémoire. De plus, selon leur avis, ces thérapies étaient peu efficaces.

Les avantages le plus largement attendus par les patients, par rapport à un nouveau traitement, sont la prolongation de l'espérance de vie, le contrôle de la maladie et des effets indésirables ainsi que l'amélioration de la qualité de vie. La majorité des patients ayant reçu l'amivantamab dans le contexte d'un essai clinique considèrent leur expérience comme assez positive. Ils mentionnent que le traitement est efficace et qu'il a induit une diminution, voire la disparition de la charge tumorale. Le traitement leur a permis d'atteindre un bon niveau de qualité de vie malgré les effets indésirables qui y sont associés. Par ailleurs, l'effet des toxicités sur différents volets de la vie est rapporté comme étant modérément négatif. Cependant, malgré la présence de ces effets indésirables, tous les patients ont déclaré que même s'il était difficile de s'adapter au fardeau de toxicité associée à l'amivantamab, en particulier au début du traitement, ils n'envisageraient pas de l'arrêter, car l'espoir de survie l'emporte sur les effets négatifs. Les toxicités les plus communes rapportées avec l'amivantamab sont les rashes au visage et au cuir chevelu, les infections des ongles, la sécheresse



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

oculaire, la fatigue et la nausée. Certains patients mentionnent que l'amivantamab leur a redonné de l'espoir pour l'avenir et qu'il leur a permis de retrouver leurs passe-temps préférés tels que voyager et faire de l'exercice. Certains patients ont même pu retourner au travail.

Finalement, ils rappellent le grand besoin de santé pour les patients atteints d'un CPNPC ex20ins *EGFR* et mentionnent que l'amivantamab n'a pas affecté pas de manière significative leur fonctionnalité ni leur indépendance et que le traitement leur a permis de maintenir une bonne qualité de vie.

### **Perspective du clinicien**

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu 2 communications de cliniciens, soit les résultats du comité consultatif médical de Cancer pulmonaire Canada et la perspective du Comité de l'évolution de la pratique en soins pharmaceutiques (CEPSP). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Selon les cliniciens, le CPNPC ex20ins *EGFR* affecte principalement les femmes, les personnes sans antécédent tabagique et les Asiatiques. Ils estiment qu'au Québec, son incidence serait inférieure à 1 %, puisque la population québécoise est majoritairement caucasienne et que les CPNPC sont diagnostiqués principalement chez des personnes ayant des antécédents tabagiques. Il est mentionné que selon les données de la plateforme de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ), les CPNPC ex20in *EGFR* représenteraient approximativement 0,7 % des cas de CPNPC dans l'est du Québec.

Les cliniciens soulignent que le CPNPC ex20ins *EGFR* est une maladie généralement agressive qui est associée fréquemment avec une atteinte du système nerveux central, souvent causée par son évolution rapide. Son pronostic et sa réponse aux traitements sont, en général, moins favorables que ceux des autres mutations *EGFR*, dites communes, principalement en raison de la faible efficacité des traitements contemporains, comme les ITK *EGFR* et les associations chimiothérapie/immunothérapie.

Le traitement habituel en 1<sup>re</sup> intention est une chimiothérapie à base d'un sel de platine (principalement le carboplatine) et de pemetrexed. La réponse à l'immunothérapie est variable, mais elle est présumée être d'une efficacité faible. D'ailleurs, certains cliniciens rappellent que des résultats présentés à l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) en 2021 suggèrent qu'en contexte de vie réelle, chez une population américaine, le taux de réponse objective à l'immunothérapie chez les patients atteints de CPNPC ex20ins *EGFR* est autour de 9 %. Selon certains cliniciens consultés, cette faible réponse à l'immunothérapie serait, entre autres, due à une charge mutationnelle tumorale faible (*tumor mutational burden* - TMB) et une expression de PD-1 (*Programmed cell Death protein 1*) et de son ligand, PD-L1, encore plus faibles que ce qui est observé dans les autres mutations *EGFR*.

Les cliniciens conviennent que les données de PAPILLON appuyant l'utilisation de l'amivantamab en association avec la chimiothérapie chez les patients atteints d'un CPNPC ex20ins *EGFR* proviennent d'une étude de bonne qualité méthodologique et de bon niveau de preuve. Le comparateur, la chimiothérapie carboplatine/pemetrexed, correspond au standard de soins pour ces patients, en l'absence d'une thérapie ciblée et efficace. Les résultats de survie sans progression et de taux de réponse objective sont considérés comme cliniquement significatifs, voire impressionnants, selon les cliniciens consultés. De plus, les résultats de survie sans progression après le 1<sup>er</sup> traitement subséquent et de survie sans progression symptomatique sont considérés comme cliniquement significatifs malgré leur nature exploratoire. D'ailleurs, certains cliniciens mentionnent que les résultats de la survie sans progression après le 1<sup>er</sup> traitement subséquent suggèrent que la chimiothérapie et l'amivantamab semblent agir en synergie lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante, puisque des bénéfices sur la survie sans progression semblent se maintenir même après un traitement subséquent. Concernant la survie globale, malgré l'absence de significativité statistique, les cliniciens mentionnent qu'il est plausible que l'association amivantamab/chimiothérapie puisse être associée avec un gain de survie, en s'appuyant notamment sur les analyses de sensibilité effectuées par le fabricant en utilisant des méthodes statistiques pour corriger le biais de confusion lié la permutation des groupes. Ils mentionnent également



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

qu'une proportion importante des patients du groupe chimiothérapie a reçu l'amivantamab en tant que traitement subséquent, ce qui pourrait influencer l'interprétation de ces résultats. Selon les cliniciens, ces résultats témoignent également de l'intérêt de combiner l'amivantamab à la chimiothérapie en tant que traitement de 1<sup>re</sup> intention.

Les cliniciens consultés sont également d'avis que le profil de toxicité associé à l'amivantamab est similaire à celui observé dans le cas des traitements ciblant l'*EGFR* ou le *MET*. Bien que ce traitement puisse causer des effets indésirables d'ordre hématologique, gastro-intestinal et dermatologique, ils peuvent être pris en charge de façon adéquate et autonome par l'équipe de soins.

Selon les cliniciens consultés, la mortalité accrue dans le groupe amivantamab/chimiothérapie en début de traitement pourrait témoigner d'une certaine toxicité associée à cette thérapie. Cependant, ils mentionnent que ces décès sont survenus à une époque où une certaine partie de la population n'était pas adéquatement vaccinée contre la COVID-19. Ils sont donc d'avis que de s'assurer d'une couverture vaccinale adéquate avant le début d'un traitement par l'amivantamab et de prendre des précautions pour réduire le risque infectieux est essentiel. Ce risque de mortalité ne devrait pas être problématique avec une approche proactive par rapport à la couverture vaccinale et le contrôle des infections. De plus, 1 seul décès en début de traitement a été jugé comme potentiellement lié au traitement par l'amivantamab.

Selon les cliniciens consultés, outre le besoin de thérapie ciblée pour cette population, sont aussi souhaitables des thérapies au mode d'administration facilitant, telles des thérapies à prise orale ou bien ayant un intervalle long entre les administrations tout en étant efficaces et au profil de toxicité favorable.

En ce qui concerne le test de dépistage génétique, les cliniciens mentionnent que tous les CPNPC sont testés pour les différents variants génétiques, y compris les ex20ins *EGFR*, soit par la méthode de réaction de polymérase en chaîne (PCR) ou par séquençage de nouvelle génération (SNG). Le SNG est la méthode privilégiée puisque la PCR est une méthode ayant une sensibilité plus faible, pouvant avoir des faux négatifs pour certains variants comme les ex20ins *EGFR*, pour lesquelles un taux d'erreur approximatif de 50 % est observé selon les cliniciens consultés. Le délai moyen de réception du test génétique par SNG est très variable, allant de 10 jours ouvrables jusqu'au-delà de 6 semaines dans certains centres hospitaliers. Dans les cas où les délais de réception des tests sont longs, les cliniciens sont contraints d'amorcer des thérapies à action systémique non ciblées telles que l'association d'un sel de platine et du pemetrexed, en attendant le résultat des tests génétiques. Les thérapies ciblées, lorsqu'elles sont offertes, sont instaurées une fois que le résultat du test génétique est obtenu. C'est d'ailleurs le cas des mutations *EGFR* plus communes. Une stratégie semblable serait à prévoir dans l'éventualité de l'inscription de l'association amivantamab/chimiothérapie pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention du CPNPC ex20ins *EGFR*.

Le CEPSP est d'avis que l'association amivantamab/chimiothérapie exigera une mobilisation des ressources importante, surtout en ce qui concerne la préparation et l'administration de l'amivantamab. De plus, il mentionne que la surveillance nécessaire durant la perfusion du produit peut être importante, principalement en raison de la gestion potentielle des réactions perfusionnelles.

L'appréciation de la valeur thérapeutique par les membres du CDP – Remboursement et accès se trouve dans la section [Délibération du comité délibératif permanent](#). Les arguments qui appuient la recommandation servent de base à l'évaluation des autres aspects prévus par la loi.

## Justesse du prix

Le tableau suivant fait état des coûts d'acquisition de l'amivantamab, en association avec la chimiothérapie, et de son principal comparateur.



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

## Coût d'acquisition de l'amivantamab et de son principal comparateur

Médicament	Posologie considérée <sup>a</sup>	Prix unitaire <sup>b</sup>	Coût d'acquisition du traitement par cycle de 21 jours <sup>c</sup>
<p>Amivantamab (A) Sol. Perf. I.V. Rybrevant<sup>MC</sup> +</p> <p>Carboplatine (Ca) Sol. Perf. I.V. Versions génériques +</p> <p>Pemetrexed (P) Pd. Perf. I.V. Version générique</p>	<p>(Ca) + (P) Chimiothérapies (voir posologie ci-dessous) +</p> <p>(A) <u>Poids corporel &lt; 80 kg</u> : 350 mg le jour 1, 1 050 mg le jour 2 et 1 400 mg les jours 8 et 15 du cycle 1, puis le jour 1 du cycle 2. Il était par la suite à la dose de 1 750 mg 1 fois toutes les 3 semaines</p> <p><u>Poids corporel ≥ 80 kg</u> : 350 mg le jour 1, 1 400 mg le jour 2 et 1 750 mg les jours 8 et 15 du cycle 1 et le jour 1 du cycle 2. Il était par la suite à la dose de 2 100 mg 1 fois toutes les 3 semaines</p>	<p>(A) 1 676,00 \$/fiOLE de 350 mg/7 ml</p> <p>(Ca) ■ \$/fiOLE de 600 mg/60 ml</p> <p>(P) ■ \$/fiOLE de 500 mg</p>	<p><u>(Ca) + (P)</u> Voir ci-dessous</p> <p><u>(A)<sup>d</sup></u> Cycle 1 : 20 112 à 25 140 \$ Cycle 2 : 6 704 à 8 380 \$ Cycles suivants : 8 380 à 10 056 \$</p> <p><u>(Ca) + (P) + (A)<sup>d</sup></u> Cycle 1 : 20 294 à 25 322 \$ Cycle 2 : 6 886 à 8 562 \$ Cycle 3-4 : 8 562 à 10 238 \$ Cycles suivants : 8 513 à 10 189 \$</p>
<b>COMPARATEUR</b>			
<p>Carboplatine (Ca)<sup>e</sup> Sol. Perf. I.V. Versions génériques +</p> <p>Pemetrexed (P) Pd. Perf. I.V. Version générique</p>	<p>(Ca) ASC 5<sup>f</sup> I.V. le jour 1 de chaque cycle. +</p> <p>(P) 500 mg/m<sup>2</sup> I.V. le jour 1 de chaque cycle</p> <p>Maximum de 4 cycles de 21 jours pour le carboplatine avec le pemetrexed, puis traitement d'entretien par le pemetrexed seul à la même posologie jusqu'à la progression</p>	<p>(Ca) + (P) 182 \$ (Maximum 4 cycles)</p> <p>(P) ■ \$ (Cycles suivants)</p>	

ASC : Aire sous la courbe; I.V. : Intraveineuse; Pd. Perf. I.V. : Poudre pour perfusion intraveineuse; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

- La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit.
- Il s'agit du prix soumis par le fabricant. Les prix des médicaments administrés en établissement de santé sont tirés des plus récents contrats d'achat du Centre d'acquisitions gouvernementales (CAG) consulté le 16 octobre 2024.
- Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg ou 1,85 m<sup>2</sup> de surface corporelle et exclut les pertes de médicament. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- La borne inférieure représente le coût de l'amivantamab pour un patient de moins de 80 kg et la borne supérieure représente le coût de l'amivantamab pour un patient de 80 kg ou plus.
- L'utilisation du cisplatine plutôt que du carboplatine peut être considérée pour une minorité de patients. Sa posologie est de 75 mg/m<sup>2</sup> I.V. au jour 1 de chaque cycle pour un maximum de 4 cycles de 21 jours.
- La dose retenue est la dose maximale pour une ASC de 5 mg/ml/min, soit 750 mg.

## Rapport entre le coût et l'efficacité

L'évaluation de l'efficacité de l'amivantamab par l'INESSS repose sur l'examen d'une analyse coût-utilité soumise par le fabricant. Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est 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).

Notons toutefois que dans l'étude PAPHON, l'amivantamab en association avec la chimiothérapie n'a pas démontré de gain statistiquement significatif sur la survie globale comparativement à la chimiothérapie seule. Cependant, un pourcentage élevé de patients du groupe chimiothérapie seule a pu recevoir l'amivantamab en monothérapie à la progression de la maladie (2<sup>e</sup> intention de traitement). À la lumière des résultats d'une analyse de sensibilité exploratoire utilisant des méthodes statistiques pour corriger le biais de confusion lié à la permutation des groupes, il est plausible qu'un gain de survie globale en faveur de l'association amivantamab/chimiothérapie puisse se dégager. Afin de tenir compte de l'incertitude sur ce paramètre, notamment sur l'ampleur de l'effet sur la survie globale, un scénario inférieur et un scénario supérieur ont ainsi été adoptés par l'INESSS pour évaluer l'efficacité de l'amivantamab. Le gain de survie globale dans les 2 scénarios est majoritairement attribué à la survie sans progression plus importante avec l'association amivantamab/chimiothérapie, cependant, la différence d'année de vie gagnée en postprogression est plus importante dans le scénario inférieur.

L'INESSS a de plus relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental (RCUI). Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites et incertitudes relevées ainsi que les résultats obtenus se retrouvent ci-dessous.

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

<b>Type d'analyse</b>	Coût-utilité, selon une approche probabiliste
<b>Population ciblée</b>	Adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé non résécable ou métastatique, porteurs de mutations activatrices par insertion dans l'exon 20 du gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique, dans le cadre d'un traitement de 1 <sup>re</sup> intention
<b>Traitement comparé</b>	Amivantamab en association avec la chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie seule
<b>Perspective de l'analyse retenue</b>	Ministère de la Santé et des Services sociaux
<b>Horizon temporel et taux d'actualisation</b>	À vie (15 ans) et 1,5 %
<b>Modèle et modélisation</b>	<p>Représentation adaptée du modèle de survie partitionnée utilisé</p> <p>■ Survie sans progression ■ Survie après la progression ■ Décès</p>
<b>Principales sources des données cliniques</b>	<p>Efficacité et innocuité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Étude PAPHON</li> </ul> <p>Utilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Étude PAPHON et Labbé 2017</li> </ul>
<b>Coûts considérés</b>	D'acquisition, d'administration, de prémédication, de surveillance, de prise en charge des effets indésirables, des traitements subséquents, de la prise en charge de la maladie et de fin 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).

### Principales modifications effectuées par l'INESSS

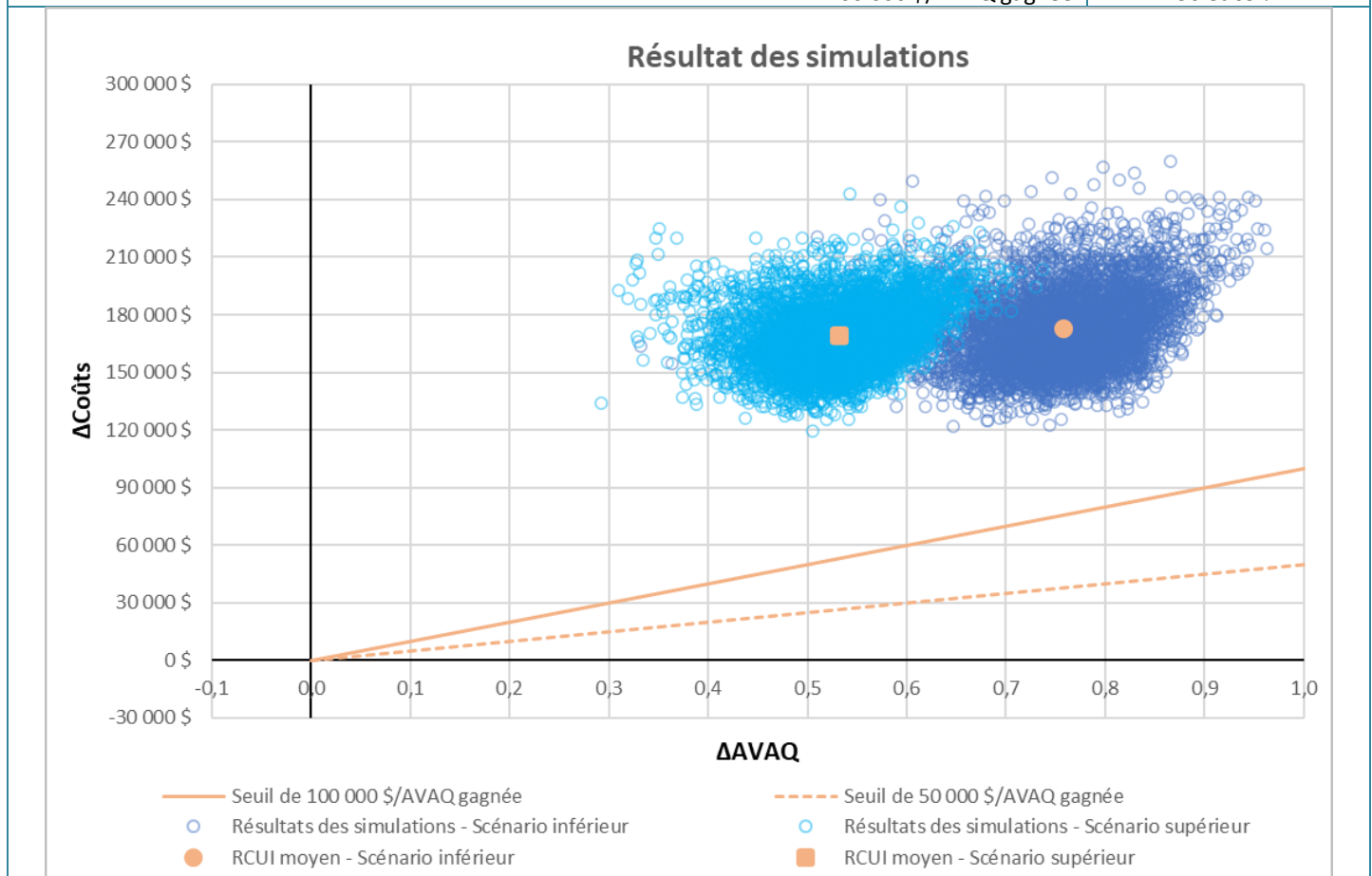
- **Durée de traitement** : Le fabricant a utilisé les données du temps écoulé avant l'arrêt du traitement ou la mort provenant de l'étude PAPILLON pour extrapoler la durée de traitement dans le modèle. Toutefois, celles-ci ne reflètent pas adéquatement la réalité clinique puisque, lorsque ces données sont extrapolées sur tout l'horizon temporel, elles viennent croiser et surpasser les extrapolations de la survie sans progression. Ainsi, l'INESSS considère comme plus approprié d'ajuster la durée de traitement pour correspondre à la courbe de survie sans progression, d'autant plus qu'il est attendu que les patients soient traités jusqu'à la progression en pratique clinique et que l'amivantamab est généralement relativement bien toléré.
- **Valeurs d'utilité** : Pour son analyse, le fabricant retient les valeurs d'utilité dérivées de l'étude PAPILLON (■ avant la progression et ■ après la progression). Toutefois, ces valeurs sont plus élevées que celles retenues lors d'évaluations antérieures de l'INESSS pour le CPNPC au stade localement avancé non résécable ou métastatique et par rapport à celles de la population générale (Poder 2020). Ainsi, par concordance et pour mieux refléter la qualité de vie des patients selon chaque état de santé en pratique au Québec, l'INESSS retient plutôt les valeurs de Labbé 2017 (0,81 avant la progression et 0,70 après la 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).

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'amivantamab en association avec la chimiothérapie à la chimiothérapie seule pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention du CPNPC ex20ins EGFR localement avancé non résécable ou métastatique**

	$\Delta$ AVG	$\Delta$ AVAQ	$\Delta$ Coût (\$)	RCUI (\$/AVAQ gagnée)
<b>FABRICANT</b>				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE <sup>a</sup>	2,57	2,02	326 697	161 414
<b>INESSS</b>				
SCÉNARIO INFÉRIEUR <sup>a,b</sup>	1,00	0,76	172 432	227 462 <sup>c</sup>
SCÉNARIO SUPÉRIEUR <sup>a,b</sup>	0,67	0,53	169 052	317 950 <sup>c</sup>
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le coût d'acquisition de l'amivantamab, dans le scénario inférieur et supérieur respectivement, doit être réduit d'au moins :				
50 000 \$/AVAQ gagnée				79 et 85 %
100 000 \$/AVAQ gagnée				56 et 69 %



$\Delta$ AVAQ : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité;  $\Delta$ AVG : Différence d'années de vie gagnées;  $\Delta$ Coût : Différence de coût; CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique; ex20ins EGFR : Mutation par insertion dans l'exon 20 du gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- Analyse probabiliste qui repose sur 1 000 tirages (fabricant) ou sur 5 000 tirages (INESSS) de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence du fabricant, notamment quant aux coûts unitaires et aux proportions d'utilisation de la chimiothérapie.
- La probabilité que le RCUI soit inférieur ou égal à 50 000 et 100 000 \$/AVAQ gagnée est nulle dans les 2 scénarios.



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

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

- L'utilisation différentielle des ressources entre l'amivantamab et les autres thérapies remboursées présentement s'avère importante. Le temps de chaise dans les centres de cancérologie nécessaire pour l'administration de l'amivantamab est considérable, surtout pour les 1<sup>res</sup> doses, allant de 4 à 6 heures pour les 2 premières doses, sans compter les délais supplémentaires à prévoir en cas de réactions perfusionnelles. Le temps de chaise est ramené à 2 à 3 heures pour les doses subséquentes, mais il demeure élevé. À cela s'ajoute le temps d'administration du carboplatine et du pemetrexed ainsi que celui de la prémédication. Par ailleurs, la stabilité du produit, une fois reconstitué, est de 10 heures. Puisque ce délai inclut le temps de perfusion, la reconstitution doit être effectuée seulement lorsque le patient est déjà dans la salle d'administration pour réduire au minimum le délai entre la préparation et l'administration du médicament. Cette limitation pourrait augmenter l'utilisation des ressources et rendre l'utilisation de l'amivantamab complexe dans les centres pour lesquels les médicaments sont préparés hors site. De plus, l'administration de l'amivantamab ajoute des visites au centre de perfusion en raison de son schéma posologique. Cependant, cette thérapie vise un nombre relativement restreint de patients, ce qui rend cette mobilisation des ressources gérable par le système de soins.
- Selon les cliniciens consultés, un profilage des différents variants génétiques, y compris les ex20ins *EGFR*, est actuellement réalisé pour tous les CPNPC. L'inscription de l'association amivantamab/chimiothérapie ne modifierait pas cette pratique ni la volumétrie des tests à effectuer. En ce qui concerne le délai moyen de réception des résultats du test génétique, il est très variable, allant de 10 jours à plus de 6 semaines. En cas de longs délais, les cliniciens sont contraints d'amorcer des thérapies plus à action générale, telle la chimiothérapie à base de carboplatine et de pemetrexed, en attendant le résultat des tests génétiques.
- L'ajout de l'association amivantamab/chimiothérapie à la *liste des médicaments-établissements* aurait pour effet d'ajouter une thérapie ciblée pour le traitement du CPNPC ex20ins *EGFR* sans modifier pour autant la séquence de traitement.

### Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant a été appréciée par l'INESSS. Elle évalue l'inscription de l'amivantamab pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC localement avancé non résecable ou métastatique, porteurs de mutations activatrices ex20ins *EGFR*. L'institut a ensuite réalisé son analyse à partir de son propre modèle. Les principales hypothèses de ces analyses, leurs différences, les limites et incertitudes ainsi que les résultats obtenus sont présentés 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 des analyses d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Nombre estimé de cas incidents de cancer du poumon au Québec		11 233
Proportion des cancers diagnostiqués qui sont des CPNPC	%	85 % (80 et 88 %)
Proportion des cancers de stade localement avancé non résécables ou métastatiques	%	64 %
Proportion de CPNPC non épidermoïdes	%	83 % (75 %)
Proportion de patients testés pour l'EGFR	%	100 %
Proportion avec variants pathogènes EGFR	%	15 % (14 %)
Proportion de mutation ex20ins EGFR	%	9 % (12 %)
Proportion de patients qui amorcent un traitement	%	83 % (72 et 85 %)
Nombre annuel de personnes nouvellement admissibles au traitement (sur 3 ans)		61, 62 et 63 (42, 43 et 44 et 82, 83 et 85)
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché attendues de l'amivantamab (sur 3 ans)		70, 75 et 80 % <sup>a</sup> (60, 70 et 80 % et 80, 85 et 90 %)
Principale provenance de ces parts de marché	En ajout à la chimiothérapie, les ITK EGFR et les immunothérapies	En ajout à la chimiothérapie
Intégration des patients dans l'analyse	Au 1 <sup>er</sup> jour de l'année	Progressivement, chaque mois de l'année
<b>COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT</b>		
Considération des traitements subséquents	Non	Non
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans)		
Amivantamab + Chimiothérapie	\$	160 387 \$
Chimiothérapie seule	\$	1 491 \$

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique; ex20ins EGFR : Mutation par insertion dans l'exon 20 du gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique; ITK : Inhibiteur de la tyrosine kinase.

<sup>a</sup> Représente les parts de marché attendues à la fin de l'année.

## Principales différences entre l'analyse du fabricant et celle de l'INESSS

- Population admissible au traitement : L'INESSS, comme le fabricant, a retenu une approche épidémiologique afin de circonscrire la population admissible au traitement, et ajusté certaines des hypothèses émises. En effet, l'institut a utilisé les données du Registre québécois du cancer ([SRQC 2024](#)) pour estimer le nombre annuel de cas incidents de cancer du poumon au Québec. De plus, la proportion des patients testés pour l'EGFR a été portée à 100 %, puisqu'il est attendu que l'ensemble des patients soient testés à ce stade de la maladie. D'autres modifications de moindre ampleur ont été effectuées sur les proportions utilisées pour estimer la population admissible afin de mieux refléter les données de la littérature ou par cohérence avec les autres hypothèses émises dans les dossiers antérieurs par l'INESSS en CPNPC.
- Parts de marché de l'amivantamab : Les parts de marché de l'amivantamab ont été rehaussées, selon l'avis des cliniciens consultés. Selon ces derniers, considérant le besoin de santé important pour ces patients et les résultats cliniques observés dans l'étude PAPILLON, l'amivantamab serait adopté plus rapidement dans la pratique clinique. De plus, la provenance des parts de marché de l'amivantamab a été modifiée. En effet, le fabricant estime que l'amivantamab viendrait s'ajouter à la chimiothérapie en plus de prendre des parts de marché aux ITK EGFR et aux immunothérapies. L'INESSS ne retient que l'ajout à la chimiothérapie dans son analyse, les ITK EGFR et immunothérapies n'étant pas le standard de soins à cette intention de traitement.



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

- Coût moyen par personne traitée : Tout comme le fabricant, l'INESSS utilise les données de survie sans progression pour l'estimation des coûts des traitements. Toutefois, le fabricant utilise les médianes de l'étude PAPILLON alors que l'INESSS retient plus précisément les données provenant de l'analyse pharmacoéconomique réalisée.

### Principales limites et incertitudes relevées par l'INESSS

- Réduction de dose : Les données de réduction de doses utilisées dans le modèle pharmacoéconomique ont été reprises pour estimer le coût des traitements dans l'impact budgétaire. Ces données proviennent de l'étude PAPILLON, mais une incertitude persiste quant à l'ampleur des réductions de doses en contexte de vie réelle. Si les réductions de doses sont moindres en pratique clinique, l'impact budgétaire pourrait être plus important. Pour mitiger cette incertitude, le scénario supérieur de l'analyse de sensibilité ne prend pas en compte les réductions de doses.

### Impacts budgétaires de l'inscription de l'amivantamab sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de 1<sup>re</sup> intention du CPNPC ex20ins EGFR localement avancé non résecable ou métastatique

Perspective du budget des établissements de santé		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	■	■	■	■
	Impact brut <sup>a</sup>	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Impact net	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS	Nombre de personnes	43	78	98	140 <sup>b</sup>
	Impact brut <sup>a,c</sup>	2 882 591 \$	5 797 756 \$	7 363 020 \$	16 043 367 \$
	Impact net	2 840 062 \$	5 731 562 \$	7 289 946 \$	15 861 569 \$
	Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur <sup>d</sup>		10 064 764 \$
			Scénario supérieur <sup>e</sup>		30 058 370 \$

CPNPC : Cancer du poumon non à petites cellules; EGFR : Récepteur du facteur de croissance épidermique; ex20ins EGFR : Mutation par insertion dans l'exon 20 du gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique.

- Ces coûts sont présumés entièrement assumés par les établissements de santé.
- Nombre total de personnes distinctes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
- L'impact brut calculé combine le coût de l'amivantamab et de la chimiothérapie. L'impact brut spécifique à l'amivantamab est plutôt de 2 836 416, 5 705 642 et 7 246 386 \$, pour un total sur 3 ans de 15 788 444 \$.
- Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une réduction des parts de marché de l'amivantamab (60, 70 et 80 %), d'une réduction de la proportion de cancers diagnostiqués qui sont des CPNPC (80 %), d'une réduction de la proportion de CPNPC non épidermoïdes (75 %), d'une réduction de la proportion des cas avec variants pathogènes EGFR (14 %) et d'une réduction de la proportion de patients qui amorcent le traitement (72 %).
- Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une augmentation des parts de marché de l'amivantamab (80, 85 et 90 %), d'une augmentation de la proportion de cancers diagnostiqués qui sont des CPNPC (88 %), d'une augmentation de la proportion de mutation ex20ins EGFR (12 %), d'une augmentation de la proportion de patients qui amorcent le traitement (85 %) et du retrait des réductions de doses.

[Retour à la recommandation](#)

[Retour aux principaux constats et incertitudes](#)

[Retour à la délibération](#)



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

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et coll. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
- Abernethy AP, Arunachalam A, Burke T, et coll. Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178420.
- Bai Q, Wang J et Zhou X. EGFR exon20 insertion mutations in non-small cell lung cancer: Clinical implications and recent advances in targeted therapies. *Cancer Treat Rev.* 2023;120:102605
- Bazhenova L, Minchom A, Viteri S, et coll. Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations. *Lung Cancer.* 2021;162:154-61.
- Brazel D, Kroening G, Nagasaka M. Non-small cell lung cancer with EGFR or Her2 exon 20 insertion mutations: diagnosis and treatment options. *Biodrugs* 2022;36:717-29.
- Burnett H., Emich H, Carroll C, et coll. Epidemiological and clinical burden of EGFR Exon 20 insertion in advanced non-small cell lung cancer: A systematic literature review. *PLoS One* 2021.16(3): p. e0247620.
- Chouaid C, Filleron T, Debieuvre D, et coll. A real-world study of patients with advanced non-squamous nonsmall cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion: clinical characteristics and outcomes. *Target Oncol* 2021;16(6):801-11.
- Choudhury NJ, Shoenfeld AJ, Flynn J, et coll. Response to standard therapies and comprehensive genomic analysis for patients with lung adenocarcinoma with EGFR exon 20 insertions. *Clin Cancer Res* 2021;27(10):2920-27.
- Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer, en collaboration avec la Société canadienne du cancer, Statistique Canada et l'Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer : Rapport spécial de 2020 sur le cancer du poumon de la Société canadienne du cancer. Toronto, Ontario: Société canadienne du cancer 2020. Disponible à : <https://cdn.cancer.ca/-/media/files/cancer-information/resources/publications/2020-canadian-cancer-statistics-special-report/2020-canadian-cancer-statistics-special-report-fr.pdf>.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
- European Medicines Agency (EMA). 25 avril 2024. Assessment report, Rybrevant, International non-proprietary name: amivantamab. [En ligne. Page consultée le 2 octobre 2024] Disponible à : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rybrevant-h-c-005454-ii-0010-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rybrevant-h-c-005454-ii-0010-epar-assessment-report_en.pdf)
- Felip. E, Shu CA, Aguilar A et coll. Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment in EGFR exon 20 insertion-mutated advanced NSCLC: Analysis of post-progression endpoints from PAPILLON. *Annals of Oncology.* 2024;9 (suppl\_3): 1-53
- Girard N, Park K, Tang K et coll. LBA5 Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment in EGFR Exon 20 insertion-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results from PAPILLON, a randomized phase III global study. *ESMO, Annals of Oncology.*2023;34(S2):S1304.
- Griesinger F, Korol EE, Kayaniyil S, et coll. Efficacy and safety of first-line carboplatin-versus cisplatin-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer.* 2019;135:196-204
- Horn MK, Liu K, Mathias SD, et coll. Evaluating the Content Validity, Clarity, and Relevance of Two Patient-Reported Outcomes for Use With Adults With EGFR-Mutated NSCLC. *JTO Clin Res Rep.* 2021;2(8):100198.
- Hua T, Gao Y, Zhang R, et coll. Validating ORR and PFS as surrogate endpoints in phase II and III clinical trials for NSCLC patients: difference exists in the strength of surrogacy in various trial settings. *BMC Cancer.* 2022;22(1):1022.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Création et caractérisation d'une cohorte québécoise de patients atteints d'un cancer du poumon à l'aide de données clinico-administratives, in État des pratiques rédigé par Gino Boily, Aude-Christine Guédon, Kossi Thomas Golo, Samia Qureshi, Camille Lehuédé et Erin Strumpf. 2021, INESSS: Québec, Qc. p. 152
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Rybrevant<sup>MC</sup> – Cancer du poumon non à petites cellules. Québec. Qc :INESSS;2023. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mai\\_2023/Rybrevant\\_2023\\_04.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2023/Rybrevant_2023_04.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).

- Kehl KL, Riely GJ, Lepisto EM, et coll. Correlation Between Surrogate End Points and Overall Survival in a Multi-institutional Clinicogenomic Cohort of Patients With Non-Small Cell Lung or Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2117547.
- Kim TM, Ock CY, Kim M, et coll. Phase II study of osimertinib in NSCLC patients with EGFR exon 20 insertion mutation: A multicenter trial of the Korean Cancer Study Group (LU17-19). *Ann Oncol* 2019;30(S5):V628.
- Kwon CS, Lin HM, Crossland V, et coll. Non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutation: a systematic literature review and meta-analysis of patient outcomes.
- Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG et coll. Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. *Clin Lung Cancer*. 2017 Jul;18(4):388-395.e4.
- Leduc C, Merlio JP, Besse B, et coll. Clinical and molecular characteristics of non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation: results of the nationwide French cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) program. *Ann Oncol* 2017;28:2715-24.
- Mauguen A, Pignon JP, Burdett S, et coll. Surrogate Lung Project Collaborative Group. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):619-26.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology, Non-Small Cell Lung Cancer 2024. Version 10.2024.
- Ou SI, Hong JL, Christopoulos P, et coll. Distribution and Detectability of EGFR Exon 20 Insertion Variants in NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2023a;18(6):744-54.
- Ou SI, Lin HM, Hong JL, et coll. Real-World Response and Outcomes in Patients With NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion Mutations. *JTO Clin Res Rep*. 2023b 16;4(10):100558.
- Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, et coll. Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions. *J Thorac Oncol* 2013;8(2):179-84.
- Paz-Ares L, Veillon r, Majem M et coll. Patient-relevant endpoints from PAPILLON: Amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment of EGFR exon 20 insertion-mutated (Ex20ins) advanced NSCLC. *Annals of Oncology*. 2024;9 (suppl\_3):1-53.
- Petrini I, Giaccone G. Amivantamab in the treatment of metastatic NSCLC: Patient selection and special considerations. *OncoTargets Ther* 2022;15:1197-210.
- Poder TG, Carrier N, et Kouakou RC. Quebec health-related quality-of-life population norms using the EQ-5D-5L: Decomposition by sociodemographic data and health problems. *Value Health*. 2020; 23(2):251–9
- Riess JW, Gandara DR, Frampton GM, et coll. Diverse EGFR exon 20 insertions and cooccurring molecular alterations identified by comprehensive genomic profiling of NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:1560-8
- Remon J, Hendriks LEL, Cardona AF, et coll. EGFR exon 20 insertions in advanced non-small cell lung cancer: A new history begins. *Cancer Treat Rev* 2020;90:102105.
- Shameer K, Zhang Y, Jackson D, et coll. Correlation Between Early Endpoints and Overall Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Trial-Level Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:672916.
- Statistiques du registre québécois du cancer (SRQC). Québec (Québec) : mis à jour le 3 juillet 2024. [En ligne. Page consultée le 8 octobre 2024] Disponible à : [Statistiques du Registre québécois du cancer | Gouvernement du Québec \(quebec.ca\)](https://statistiques.ca/quebec/cancer)
- Société canadienne du cancer (SCC). Cancer du poumon : mis à jour en août 2023. [En ligne. Page consultée le 8 octobre 2024]. Disponible à : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/prognosis-and-survival/non-small-cell-lung-cancer-survival-statistics>
- Yang JC, Sequist LV, Geater SL, et coll. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 2015;16(7):830-8.
- Yasuda H, Ichihara E, Sakakibara-Konishi J, et coll. A phase I/II study of osimertinib in EGFR exon 20 insertion mutation-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2021;162:140-6.
- Zhou C, Tang KJ, Cho BC et coll. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *N Engl J Med*. 2023;389(22):2039-51.

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



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

**Avis transmis au ministre | Janvier 2025**

**Marque de commerce :**  
Spevigo

**Dénomination commune :**  
Spésolimab

**Fabricant :**  
Bo. Ing.

**Formes :**

- ▶ Solution pour perfusion intraveineuse
- ▶ Solution pour injection sous-cutanée (seringue)

**Teneurs :**

- ▶ Fliale : 60 mg/ml (7,5 ml)
- ▶ Seringue : 150 mg/ml (1 ml)

**Recommandation**



**Inscription – Sous conditions**

Inscription de Spevigo<sup>MC</sup> pour le traitement et la prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé, en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, si les conditions décrites ci-dessous sont respectées.

L'inscription de la solution pour perfusion intraveineuse pour le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé d'intensité modérée à grave doit être précédée d'une étoile (★) pour favoriser le traitement de la demande dans les meilleurs délais.

**Indication évaluée**

Pour le traitement et la prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé

**Listes des médicaments concernées**

- ▶ *Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicaments
- ▶ *Liste des médicaments – Établissements*

**Conditions**

- ▶ Médicament d'exception
- ▶ 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).

## Indications reconnues pour le paiement

### Solution pour perfusion intraveineuse

- ◆ pour le traitement d'une poussée de psoriasis pustuleux généralisé d'intensité modérée à grave, chez les personnes âgées de 12 ans ou plus.

L'autorisation concernant le spésolimab est donnée pour 1 dose de 900 mg suivie de 1 dose supplémentaire de 900 mg pouvant être administrée 7 jours plus tard advenant la persistance des symptômes de la poussée.

### Solution pour injection sous-cutanée

- ◆ pour la prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG), chez les personnes âgées de 12 ans ou plus et ayant connu au moins 1 poussée de PPG confirmée médicalement.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

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



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

## Valeur thérapeutique

### Contexte de la maladie

- ▶ Le psoriasis pustuleux généralisé (PPG) est une maladie inflammatoire rare de la peau qui se caractérise par des poussées récurrentes de pustules cutanées stériles visibles et d'érythème cutané. Les poussées de PPG peuvent s'accompagner de symptômes systémiques et, dans certains cas, entraîner une hospitalisation et des complications graves pouvant mener au décès. La gravité et les fréquences des poussées varient tant d'une poussée à l'autre chez une même personne que d'une personne à l'autre.
- ▶ Les patients mentionnent que les symptômes associés aux poussées entraînent des effets négatifs significatifs sur l'image de soi, les relations interpersonnelles et la vie professionnelle. Ils rapportent craindre la survenue d'une prochaine poussée en raison de l'imprévisibilité de la maladie et des complications qui peuvent y être associées.
- ▶ Pour le traitement et la prévention des poussées de PPG, les cliniciens consultés rapportent offrir certains médicaments inscrits sur la liste régulière, notamment l'acitrétine, le méthotrexate ou la cyclosporine, ainsi que certains agents biologiques tels que les anticorps dirigés contre le facteur de nécrose tumorale alpha et les anticorps dirigés contre les interleukines 17 ou 23, par le biais de la mesure du patient d'exception. Toutefois, aucun standard de traitement n'est établi et aucun de ces traitements n'est approuvé au Canada pour le traitement et la prévention des poussées de PPG. Les bénéfices des thérapies actuellement utilisées en pratique restent incertains; ils sont peu documentés dans la littérature scientifique et l'Institut n'a jamais évalué ces thérapies pour cet usage.

### Besoin de santé

- ▶ Il existe un besoin de médicaments bien tolérés et efficaces pour traiter et prévenir les poussées de PPG.

### Analyse des données

#### Traitements des poussées

- ▶ L'efficacité et l'innocuité du spésolimab reposent sur l'étude Effisayil 1, essai de phase II contre placebo, de bonne qualité méthodologique, mené chez des adultes présentant une poussée de PPG. L'évaluation de l'efficacité y est réalisée 1 semaine après l'administration de 1 dose unique des traitements.
- ▶ Les résultats montrent que le spésolimab est plus efficace que le placebo pour entraîner la disparition complète des pustules visibles et l'élimination complète ou quasi complète des lésions (pustules, érythème, desquamation).
- ▶ L'effet du spésolimab sur les hospitalisations et la mortalité associées aux poussées de PPG est inconnu en l'absence de données sur ces paramètres.
- ▶ Les effets indésirables de tous grades rapportés chez au moins 10 % des patients dans le groupe spésolimab et placebo étaient respectivement la fièvre (6 % contre 22 %) et les vertiges (0 % contre 11 %). De plus, les infections rapportées au cours de l'étude étaient plus fréquentes dans le groupe ayant reçu le spésolimab comparativement à celui ayant reçu le placebo (17 % contre 6 %). L'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 et de ceux considérés comme liés au traitement était similaire dans les 2 groupes. Aucun effet indésirable n'a conduit à l'arrêt du traitement et aucun décès n'a été rapporté.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 placebo est un comparateur jugé adéquat, puisqu'aucun standard de traitement n'est établi et que les bénéfices des thérapies actuellement utilisées en pratique restent incertains.

### Prévention des poussées

- ▶ L'efficacité et l'innocuité du spésolimab reposent sur l'étude Effisayil 2, essai de phase II contre placebo d'une durée de 48 semaines et de bonne qualité méthodologique, mené chez des adolescents et des adultes présentant des antécédents de PPG.
- ▶ Les résultats obtenus montrent que, par rapport au placebo, le spésolimab réduit le risque de poussées et la survenue d'une poussée jusqu'à la semaine 48.
- ▶ Le spésolimab semble réduire le risque de détérioration sur l'échelle *Psoriasis Symptom Scale* (PSS) jusqu'à la semaine 48, mais le seuil de supériorité statistique sur le temps écoulé avant cette détérioration n'a pas été atteint. Le spésolimab semble également réduire le risque de détérioration évalué par le Questionnaire *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) jusqu'à la semaine 48, mais il n'est pas possible de conclure à la supériorité sur le temps écoulé avant cette détérioration puisque l'analyse statistique est exploratoire.
- ▶ L'effet du spésolimab sur les hospitalisations et la mortalité est inconnu en l'absence de données sur ces paramètres.
- ▶ Les effets indésirables de tous grades plus fréquemment rapportés avec le spésolimab comparativement au placebo sont notamment les infections urinaires (13 % contre 0 %), l'érythème au site d'injection (17 % contre 3 %) et l'arthralgie (10 % contre 3 %). Les infections étaient moins fréquentes avec le spésolimab par rapport au placebo. Les effets indésirables graves et ceux ayant conduit à l'abandon du traitement étaient plus fréquents dans le groupe spésolimab, bien que leur incidence reste faible.
- ▶ Le placebo est un comparateur jugé adéquat puisqu'aucun standard de traitement n'est établi et que les bénéfices des thérapies actuellement utilisées en pratique restent incertains.

### Perspective des cliniciens consultés

- ▶ Les cliniciens consultés estiment que le spésolimab est un traitement efficace et bien toléré pour traiter et prévenir les poussées de PPG. Ils mentionnent toutefois que l'efficacité du spésolimab par rapport aux traitements actuellement utilisés en pratique est inconnue, en l'absence de données comparatives.
- ▶ Les cliniciens consultés soulignent que le spésolimab est le seul traitement détenant une indication reconnue par Santé Canada pour le traitement du PPG et que son mécanisme d'action cible la pathophysiologie de la maladie, ce qui devrait favoriser son utilisation.

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

- ▶ Le prix de vente garanti de 1 fiole de 450 mg/7,5 ml pour perfusion intraveineuse de spésolimab est de 10 950 \$. Le coût d'acquisition du traitement de 1 poussée est de 21 900 \$. Considérant la possibilité de donner une 2<sup>e</sup> dose 1 semaine après la 1<sup>re</sup> si les symptômes persistent, ce coût peut alors monter à 43 800 \$.
- ▶ Le prix de vente garanti de 1 seringue de 150 mg pour l'administration sous-cutanée de spésolimab est de 3 650 \$. Le coût d'acquisition annuel d'un traitement de prévention est de 102 200 \$ la 1<sup>re</sup> année et de 95 161 \$ les années subséquentes.
- ▶ Une analyse coût-utilité a été retenue pour évaluer l'efficacité du spésolimab comparativement à l'absence de traitement pour le traitement des poussées et la prévention de celles-ci. Une approche par scénario est privilégiée afin de tenir compte de l'incertitude portant sur la reconnaissance d'un bénéfice de survie. Lorsque ce dernier est accordé, le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) moyen est estimé à 650 645 \$ par année de vie pondérée par la qualité (AVAQ) gagnée. Une réduction d'au moins 92,5 et de 85 % de son prix de vente garanti doit être présumée pour atteindre les RCUI de 50 000 et 100 000 \$/AVAQ gagnée, respectivement. Lorsqu'un bénéfice de survie n'est pas reconnu au spésolimab, son RCUI moyen est estimé à 6 982 982 \$ par AVAQ gagnée. Une baisse d'au moins 99,4 et



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

98,9 % de son prix de vente garanti doit être présumée pour atteindre les seuils de 50 000 et 100 000 \$/AVAQ gagnée, respectivement.

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

- ▶ L'INESSS n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire, puisqu'il ne s'attend pas à ce que l'inscription du spésolimab ait, sur 3 ans, une incidence excédant 10 M\$ sur le budget de la RAMQ et des établissements de santé pour le traitement et la prévention des poussées de PPG.
- ▶ Le spésolimab sous forme de solution pour perfusion intraveineuse destiné au traitement des poussées de PPG requiert une administration par un professionnel de la santé, en clinique de perfusion ou dans un centre hospitalier. Considérant les délais d'approvisionnement et les heures d'ouverture des centres de perfusion, les cliniciens consultés soulèvent des enjeux organisationnels liés à l'accès en temps opportun au spésolimab pour le traitement des poussées de PPG. Les cliniciens mentionnent que certains patients pourraient devoir être hospitalisés pour pouvoir recevoir le spésolimab, bien que leur état ne nécessiterait pas une hospitalisation, et qu'il n'est pas attendu que tous les hôpitaux aient le spésolimab en réserve considérant son prix et la rareté de la maladie. Ainsi, il n'est pas certain qu'un patient puisse avoir accès en temps opportun au spésolimab en cas de poussée, particulièrement s'il habite en région éloignée. Quant au spésolimab sous forme de solution pour injection sous-cutanée destiné au traitement de prévention des poussées de PPG, il peut être administré à domicile par le patient ou un proche aidant après une formation adéquate.

### **Délibération du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sur la valeur thérapeutique et l'ensemble des aspects prévus par la loi**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, les membres du Comité sont majoritairement d'avis d'inscrire Spevigo<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement et la prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG).

#### **Appréciation de la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité reconnaissent unanimement la valeur thérapeutique du spésolimab pour le traitement et la prévention des poussées de PPG. L'appréciation de la valeur thérapeutique repose sur les arguments suivants :

- ▶ Les membres sont sensibles à la morbidité associée au PPG.
- ▶ Les membres considèrent que le spésolimab est plus efficace que le placebo pour entraîner la disparition complète des pustules et l'élimination complète ou quasi complète des lésions (pustules, érythème, desquamation) en cas de poussée de PPG.
- ▶ Pour le traitement de prévention des poussées de PPG, les membres reconnaissent que le spésolimab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque de présenter une poussée et pour faire diminuer la fréquence des poussées.
- ▶ Les membres jugent toutefois que l'effet du spésolimab sur les hospitalisations et la mortalité demeure inconnu.
- ▶ Selon les membres, le profil d'innocuité du spésolimab est globalement acceptable par rapport aux bénéfices qu'il procure.
- ▶ Bien qu'aucune donnée contre les traitements actuellement utilisés en pratique ne soit présentée, les membres considèrent que les données contre placebo sont pertinentes pour apprécier la valeur thérapeutique du spésolimab, considérant qu'aucun standard de traitement n'est établi et que les bénéfices des thérapies actuellement utilisées en pratique restent incertains.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 membres sont d'avis qu'il existe un besoin important de médicaments bien tolérés et efficaces pour traiter et prévenir les poussées de PPG. Ils considèrent que le spésolimab pourrait combler, au moins partiellement, ce besoin.

### Appréciation des autres aspects prévus par la loi

- ▶ À la lumière des analyses économiques effectuées, les membres estiment que le spésolimab ne constitue pas une option de traitement efficace à ce prix de vente garanti. Les membres sont préoccupés par l'incertitude de la présence d'un gain de survie globale dû à la réduction des poussées de PPG procurée par le spésolimab, et de l'impact de ce facteur sur les résultats de l'analyse d'efficacité. Néanmoins, ils demeurent sensibles aux limites associées à la modélisation d'une poussée périodique et de courte durée, car il est difficile d'apprécier l'impact de la prévention des poussées sur la qualité de vie des patients. Ils estiment ainsi que le rapport défavorable entre le coût et l'efficacité dans les 2 scénarios présentés justifie une atténuation considérable du fardeau économique préalablement à l'inscription du spésolimab.

### Conclusion basée sur la prise en compte de l'ensemble des aspects

Au vu des bénéfices du spésolimab sur la prévention et le traitement des poussées, de son profil d'innocuité acceptable et compte tenu des résultats des analyses économiques, les membres jugent majoritairement que le remboursement du spésolimab pour le traitement du PPG constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

### Recommandation au ministre

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

## ÉVALUATION

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

### Description du médicament

Le spésolimab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement au récepteur de l'interleukine-36 (IL-36). Il bloque la voie de signalisation de l'IL-36, ce qui empêche l'activation des voies pro-inflammatoires et profibrotiques subséquentes. Il est indiqué pour « le traitement du psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, et pesant au moins 40 kg ». Le spésolimab sous forme de solution pour perfusion intraveineuse



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

(I.V.) est destiné au traitement des poussées de PPG alors que le spésolimab sous forme de solution pour injection sous-cutanée (S.C.) est destiné au traitement de prévention des poussées.

## Contexte de l'évaluation

Il s'agit de la 1<sup>re</sup> évaluation de Spevigo<sup>MC</sup> faite par l'INESSS, évaluation réalisée dans le cadre d'un [processus d'évaluation harmonisé](#) entre l'INESSS, Santé Canada et l'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC).

## Valeur thérapeutique

### Contexte de la maladie

Le PPG est une maladie inflammatoire rare de la peau. La prévalence du PPG varie selon les études et les pays. Des données indiquent que la prévalence du PPG au Canada serait d'environ 2,77 personnes par million et que son incidence serait approximativement de 1,95 personne par million (Tarride 2023), bien que ces données puissent être sous-estimées. Le PPG touche principalement les adultes, avec une prévalence plus marquée chez les femmes. Cependant, il peut également affecter les enfants (Choon 2022). Par ailleurs, cette maladie est plus fréquente au sein de la population asiatique, étant environ 5 fois plus répandue en Asie qu'en Europe et aux États-Unis (Bachelez 2021).

Le PPG se caractérise par des poussées récurrentes de pustules cutanées stériles visibles et d'érythème cutané qui peuvent être accompagnés ou non de symptômes systémiques. Les symptômes systémiques qui peuvent être présents en cas de poussée incluent la fièvre, un malaise général, la fatigue et l'œdème. Ils peuvent également comprendre une leucocytose, une neutrophilie, une augmentation de la protéine C réactive (CRP), une hypocalcémie, une hypoalbuminémie et des anomalies de la fonction hépatique (Choon 2022). La gravité et la fréquence des poussées varient tant d'une poussée à l'autre chez une même personne que d'une personne à l'autre. Certains facteurs pourraient contribuer à l'apparition d'une poussée, tels l'arrêt de corticostéroïdes systémiques, les infections, les menstruations, le stress et certains médicaments (Choon 2022).

Dans certains cas, la poussée peut entraîner des complications graves pouvant mener au décès, complications telles qu'un sepsis et une insuffisance respiratoire, cardiaque, rénale ou hépatique. La plupart des poussées dureraient quelques semaines et certaines peuvent nécessiter une hospitalisation; le taux de mortalité est variable et pourrait aller jusqu'à 16 % (Choon 2022). Toutefois, en raison de la rareté de la maladie, il est difficile d'établir la proportion de patients hospitalisés, la durée des hospitalisations et le taux de mortalité associé aux poussées dans un contexte québécois.

Pour le traitement et la prévention des poussées de PPG, les patients peuvent se voir offrir certains médicaments inscrits à la section régulière des listes des médicaments, notamment l'acitrétine, le méthotrexate ou la cyclosporine, ainsi que certains agents biologiques tels que les anticorps dirigés contre le facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF $\alpha$ ) et les anticorps dirigés contre les interleukines 17 ou 23, par le biais de la mesure du patient d'exception. Toutefois, aucun standard de traitement n'est établi et aucun de ces traitements n'est approuvé au Canada pour le traitement et la prévention des poussées de PPG. Les bénéfices des thérapies actuellement utilisées en pratique restent incertains; ils sont peu documentés dans la littérature scientifique et l'Institut n'a jamais évalué ces thérapies pour cet usage.

### Besoin de santé

Il existe un besoin de médicaments bien tolérés et efficaces pour traiter et prévenir les poussées de PPG.

### Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études Effisayil 1 (Bachelez 2021) et Effisayil 2 (Morita 2023) sont retenues pour l'évaluation. De plus, une analyse de sous-groupes de l'étude Effisayil 1 (Burden 2023) a également été considérée.



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

### Étude Effisayil 1

#### Devis, but et population

Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contre placebo, d'une durée de 12 semaines. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du spésolimab pour le traitement des poussées de PPG chez des adultes. Pour être inclus, les patients devaient avoir un antécédent de PPG correspondant aux critères diagnostiques de l'*European Rare and Severe Psoriasis Expert Network* (ERASPEN). Ils devaient également présenter une poussée de PPG d'intensité modérée à grave définie par l'ensemble des éléments suivants :

- un score d'au moins 3 points sur l'échelle *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment* (GPPGA), laquelle évalue la gravité de l'atteinte du PPG selon 3 éléments, soit la pustulation, l'érythème et la desquamation;
- l'apparition de nouvelles pustules ou une aggravation des pustules présentes;
- un score d'au moins 2 points sur la sous-échelle de pustulation du GPPGA;
- la présence de pustules et d'érythème sur au moins 5 % de la surface corporelle.

Il est à noter que les patients qui présentaient une poussée menaçant le pronostic vital dans l'immédiat ou nécessitant le recours aux soins intensifs étaient exclus de l'étude. Les médicaments contre le PPG, notamment les agents biologiques, les rétinoïdes, le méthotrexate et la cyclosporine, devaient être cessés avant de recevoir le spésolimab, selon une durée prédéterminée pour chacun.

#### Répartition, stratification et traitements

Les patients ont été répartis selon un ratio 2:1 pour recevoir, par voie intraveineuse, 1 dose unique de 900 mg de spésolimab (n = 35) ou un placebo (n = 18). La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification selon l'ethnicité des patients (japonaise ou autres ethnies).

Une dose supplémentaire de 900 mg de spésolimab pouvait être administrée, en devis ouvert, aux patients des 2 groupes ayant des symptômes persistants au jour 8. La présence de symptômes persistants est définie par un score  $\geq 2$  points sur l'échelle GPPGA et un score  $\geq 2$  sur la sous-échelle de pustulation du GPPGA à la semaine 1.

#### Paramètres d'évaluation et plan statistique

Le paramètre d'évaluation principal est la réponse sur la sous-échelle de pustulation du GPPGA à la fin de la semaine 1, définie par l'obtention d'un score de 0 (aucune pustule visible). Le paramètre secondaire clé est la réponse sur l'échelle GPPGA à la fin de la semaine 1, définie par l'obtention d'un score de 0 ou 1 (disparition complète ou quasi complète des lésions [pustules, érythème, desquamation]). Les paramètres principal et secondaire clé ont été testés selon une approche hiérarchisée afin de contrôler selon un seuil bilatéral de 5 % l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha). Les principaux résultats, obtenus dans la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.



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

## Principaux résultats d'efficacité de l'étude Effisayil 1 (Bachelez 2021)

Paramètre d'évaluation (semaine 1)	Spésolimab <sup>a</sup> (n = 35)	Placebo (n = 18)	Différence (IC95 %) valeur p
Réponse sur la sous-échelle de pustulation du GPPGA <sup>b,c,d</sup>	54 %	6 %	49 % (21 à 67) p < 0,001
Réponse sur l'échelle GPPGA <sup>b,c,e</sup>	43 %	11 %	32 % (2 à 53) p = 0,02

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Le spésolimab est administré à raison de 900 mg par voie intraveineuse.

b Les résultats sont exprimés en pourcentage de patients.

c Le *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment* (GPPGA) est une échelle évaluant la gravité de la maladie selon 3 sous-échelles portant sur la pustulation, l'érythème et la desquamation, chacune évaluée selon un score de 0 à 4 points, le score le plus élevé indiquant une plus grande gravité de la maladie. La moyenne des 3 scores obtenus sur les sous-échelles est le score GPPGA.

d La réponse sur la sous-échelle de pustulation du GPPGA est définie par l'obtention d'un score de 0 (aucune pustule visible) à la fin de la semaine 1.

e La réponse sur l'échelle GPPGA est définie par l'atteinte d'un score de 0 ou 1 (disparition complète ou quasi complète des lésions [pustules, érythème, desquamation]) à la fin de la semaine 1.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique dans le contexte d'une maladie rare.
- L'étude comporte un faible nombre de patients, ce qui est toutefois acceptable considérant la prévalence de la maladie. Certains débalancements sont présents entre les groupes, notamment entre les patients d'origine asiatique et les Caucasiens.
- Les paramètres d'évaluation principal et secondaire clé sont jugés cliniquement pertinents pour le traitement de 1 poussée de PPG. Toutefois, il est à noter que l'étude n'évalue pas l'effet du spésolimab sur les hospitalisations et la mortalité en cas de poussée de PPG.
- La durée de l'étude est adéquate pour évaluer l'effet du spésolimab pour le traitement de 1 poussée de PPG. Toutefois, l'étude ne permet pas de déterminer son efficacité dans le cas d'un usage répété pour différentes poussées au fil du temps.
- La proportion de patients ayant terminé le suivi jusqu'à 12 semaines est élevée, soit 91 % des patients du groupe spésolimab et 94 % du groupe placebo.
- Le plan statistique est acceptable pour apprécier les paramètres d'évaluation d'intérêt.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont considérés comme acceptables.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. L'âge moyen des participants était d'environ 43 ans et la majorité était des femmes (60 % dans le groupe spésolimab contre 83 % dans le groupe placebo). Parmi les patients inclus, 46 % de ceux du groupe spésolimab et 72 % de ceux du groupe placebo étaient d'origine asiatique alors que les autres patients inclus étaient d'origine caucasienne. Le score GPPGA à l'inclusion était de 3 points pour 81 % des patients. Pour ce qui est du score sur la sous-échelle de pustulation du GPPGA, il était de 3 points pour 46 % des patients recevant le spésolimab et 39 % pour ceux recevant le placebo alors qu'il était de 4 points pour 37 et 33 % des patients de ces mêmes groupes, respectivement.
- Les cliniciens consultés sont d'avis que l'inclusion d'une majorité de patients d'origine asiatique et leur débalancement entre les groupes n'entraîne pas d'enjeu. En effet, les patients d'origine asiatique sont en général traités de façon similaire à ceux d'origine québécoise et ils semblent globalement répondre de la même façon aux traitements. Les cliniciens sont donc d'avis que, dans l'ensemble, la population étudiée est représentative de celle qui recevrait le spésolimab en pratique clinique au Québec.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat dans le contexte où aucun standard de traitement n'est établi et où les bénéfices des traitements utilisés en pratique clinique restent incertains.



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

Les résultats obtenus 1 semaine après l'administration du traitement montrent que le spésolimab est statistiquement plus efficace que le placebo pour entraîner la disparition complète des pustules visibles et l'élimination complète ou quasi complète des lésions (pustules, érythème, desquamation). Les résultats des analyses de sensibilité *post hoc* sur le paramètre d'évaluation principal et secondaire clé pour ajuster les déséquilibres observés entre les groupes, notamment en ce qui concerne l'ethnicité, sont cohérents avec ceux de l'analyse principale. En raison de symptômes persistants, 34 % des patients du groupe spésolimab (12/35) ont reçu 1 dose supplémentaire de spésolimab. De ceux-ci, 42 % (5/12) ont atteint une réponse sur la sous-échelle de pustulation du GPPGA à la fin de la semaine 2.

Des analyses de sous-groupes exploratoires ont été réalisées selon diverses caractéristiques de base des patients (Burden 2023). Les bénéfices du spésolimab sur la réponse à la sous-échelle de pustulation du GPPGA semblent présents dans tous les sous-groupes préplanifiés. Les intervalles de confiance sont toutefois larges et croisent dans certains cas le 0. Ces analyses demeurent de nature exploratoire et doivent être interprétées avec prudence, notamment en raison du faible nombre de participants dans les sous-groupes.

## Innocuité

À la fin de la semaine 1, les effets indésirables de tous grades rapportés chez au moins 10 % des patients dans les groupes spésolimab et placebo étaient respectivement la fièvre (6 % contre 22 %) et les vertiges (0 % contre 11 %). Les infections rapportées au cours de l'étude étaient plus fréquentes dans le groupe spésolimab comparativement à celui recevant le placebo, soit 17 et 6 %, respectivement. De plus, 2 patients recevant le spésolimab ont présenté un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; DRESS). En ce qui concerne les effets indésirables de grade 3 ou 4 et ceux considérés comme liés au traitement, leur incidence était similaire dans les groupes spésolimab et placebo. Aucun effet indésirable n'a conduit à l'arrêt du traitement et aucun décès n'a été rapporté.

## **Traitement de prévention des poussées**

### *Étude Effisayil 2*

#### Devis, but et population

Il s'agit d'un essai de phase IIB, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contre placebo d'une durée de 48 semaines. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du spésolimab pour la prévention des poussées de PPG chez des personnes âgées de 12 à 75 ans ayant un poids corporel d'au moins 40 kg. Pour être inclus, les patients devaient avoir un antécédent de PPG correspondant aux critères diagnostiques de l'ERASPEN et avoir un score sur l'échelle GPPGA de 0 ou 1 à l'inclusion. Les patients devaient avoir présenté au cours de la dernière année au moins 2 poussées de PPG d'intensité modérée à grave, dont au moins 1 avec fièvre, augmentation de la CRP, augmentation du décompte des globules blancs, asthénie ou myalgie. Toutefois, les patients qui ont reçu entre autres des agents biologiques ainsi que des rétinoïdes, du méthotrexate ou de la cyclosporine au cours des 12 semaines avant la répartition aléatoire devaient avoir présenté une poussée pendant qu'ils recevaient ce traitement, à la réduction de la dose de celui-ci ou à son arrêt. Ces traitements devaient tous être cessés avant de recevoir le spésolimab ou le placebo selon une durée prédéterminée.

#### Répartition, stratification et traitements

Les patients ont été répartis selon un ratio 1:1:1:1 pour recevoir par voie sous-cutanée soit :

- spésolimab 300 mg puis 150 mg toutes les 12 semaines (n = 31)
- spésolimab 600 mg puis 300 mg toutes les 12 semaines (n = 31)
- spésolimab 600 mg puis 300 mg toutes les 4 semaines (n = 30)
- placebo toutes les 4 semaines (n = 30)

La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'usage ou non de médicament systémique pour le PPG à la répartition aléatoire, selon la région (Japon ou autres régions) et selon la population (adultes ou adolescents).



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

Les patients qui présentaient une poussée de PPG au cours de l'étude pouvaient recevoir 1 dose de 900 mg de spésolimab par voie intraveineuse en devis ouvert. Après 1 semaine, les patients ayant des symptômes persistants de la poussée pouvaient recevoir une 2<sup>e</sup> dose de 900 mg de spésolimab par voie intraveineuse.

#### Paramètres d'évaluation et plan statistique

Le paramètre principal d'évaluation est le temps écoulé avant la survenue d'une 1<sup>re</sup> poussée de PPG jusqu'à la semaine 48. La poussée de PPG est définie par un score  $\geq 2$  points sur la sous-échelle de pustulation du GPPGA et une augmentation  $\geq 2$  points du score sur l'échelle GPPGA. Le paramètre secondaire clé est l'occurrence d'au moins 1 poussée de PPG jusqu'à la semaine 48. Les paramètres principal et secondaire clé ainsi que d'autres paramètres secondaires ont été testés selon une approche hiérarchisée afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha).

Les principaux résultats, obtenus chez tous les patients répartis aléatoirement, sont présentés dans le tableau suivant. Il est à noter que seule la posologie du spésolimab à la dose de 600 mg suivie de 300 mg toutes les 4 semaines est approuvée par Santé Canada. Ainsi, les résultats des autres groupes recevant une posologie différente de spésolimab ne sont pas présentés.

#### Principaux résultats d'efficacité de l'étude Effisayil 2 (Morita 2023)

Paramètre d'évaluation	Spésolimab <sup>a</sup> (n = 30)	Placebo (n = 31)	RRI <sup>b</sup> , différence de risque <sup>c</sup> (IC95 %); valeur p
Temps médian avant la survenue d'une 1 <sup>re</sup> poussée <sup>d</sup>	NA	37,3 semaines	0,16 (0,05 à 0,54) <sup>b</sup> p = 0,0005
Occurrence d'au moins 1 poussée <sup>d,e,f</sup>	12,7 %	51,6 %	-0,39 (-0,62 à -0,16) <sup>c</sup> p = 0,0013
Temps médian avant une détérioration au PSS <sup>g</sup>	NA	16 semaines	0,42 (0,20 à 0,91) <sup>b</sup> p = 0,013 <sup>h</sup>
Temps médian avant une détérioration au DLQI <sup>i</sup>	NA	16 semaines	0,26 (0,11 à 0,62) <sup>b</sup> p = 0,0010 <sup>j</sup>

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; NA : Non atteint; RRI : Rapport des risques instantanés.

- a Le spésolimab était administré à raison de 1 dose initiale de 600 mg suivie de doses de 300 mg toutes les 4 semaines.
- b Le rapport des risques instantanés du spésolimab par rapport au placebo.
- c La différence de risque entre le groupe spésolimab et le groupe placebo.
- d Une poussée est définie par un score  $\geq 2$  points sur la sous-échelle de pustulation du *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA)* et une augmentation  $\geq 2$  points sur l'échelle GPPGA. Le GPPGA est une échelle évaluant la gravité de la maladie selon 3 sous-échelles portant sur la pustulation, l'érythème et la desquamation, chacune évaluée selon un score de 0 à 4 points, le score le plus élevé indiquant une plus grande gravité de la maladie. La moyenne des 3 scores obtenus sur les sous-échelles est le score GPPGA.
- e Le résultat est exprimé par un pourcentage de patients après 48 semaines de traitement.
- f Le pourcentage de patients ajusté par une méthode d'imputation multiple est présenté. Avant imputation, le pourcentage de patient est de 10 et 52 % dans les groupes spésolimab et placebo, respectivement.
- g Le *Psoriasis Symptom Scale (PSS)* est une échelle dont le score est rapporté par le patient et comprend l'évaluation de la douleur liée au psoriasis, la rougeur, les démangeaisons et la sensation de brûlure. Le score varie de 0 à 16, un score plus élevé indiquant des symptômes plus graves. La détérioration du score sur l'échelle PSS est définie par une augmentation d'au moins 4 points par rapport à la valeur initiale.
- h Le résultat obtenu est non statistiquement significatif selon le seuil prédéfini de signification de 0,00625.
- i Le *Dermatology Life Quality Index (DLQI)* est un questionnaire visant à évaluer la qualité de vie. Le score obtenu varie de 0 à 30, la valeur la plus élevée correspondant à une atteinte plus grave. La détérioration du score au questionnaire DLQI est définie par une augmentation d'au moins 4 points par rapport à la valeur initiale.
- j L'analyse statistique est exploratoire en raison de l'analyse statistique hiérarchique.



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

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique dans le contexte d'une maladie rare.
- L'étude comporte un faible nombre de patients, ce qui est toutefois acceptable considérant la faible prévalence de la maladie. Certains déséquilibres sont présents entre les groupes, notamment entre les patients asiatiques ou caucasiens.
- Les facteurs de stratification de la répartition aléatoire sont acceptables.
- Les choix du paramètre d'évaluation principal et du paramètre secondaire clé sont appropriés puisqu'ils représentent les objectifs du traitement de prévention. Toutefois, il est à noter que l'étude n'évalue pas l'effet du spésolimab sur les hospitalisations et la mortalité en cas de poussée de PPG.
- La durée de l'étude est adéquate pour l'évaluation du paramètre principal et du paramètre secondaire clé. Toutefois, les données ne permettent pas de déterminer l'effet préventif du spésolimab au-delà de 48 semaines.
- Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude est élevé; il est de 87 % dans le groupe spésolimab et de 97 % dans le groupe placebo.
- Le plan statistique est acceptable pour apprécier les paramètres d'évaluation d'intérêt.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont considérés comme acceptables.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. L'âge moyen des participants était d'environ 40 ans et 59 % étaient des femmes. Parmi les patients inclus, 70 % de ceux du groupe spésolimab et 55 % de ceux du groupe placebo étaient d'origine asiatique alors que les autres patients inclus étaient d'origine caucasienne. À l'inclusion, le score sur l'échelle GPPGA était de 1 point pour près de 90 % des patients et le nombre de poussées moyennes par année était de 2,4 dans les groupes d'intérêt. Approximativement 72 % des patients recevaient au moins 1 traitement systémique pour le PPG, cessé avant la répartition aléatoire. Au moins 1 agent biologique avait été utilisé par le passé par 20 % des patients du groupe spésolimab et 29 % de ceux du groupe placebo.
- Les cliniciens consultés sont d'avis que l'inclusion d'une majorité de patients d'origine asiatiques et leur proportion déséquilibrée entre les groupes n'entraîne pas d'enjeu. En effet, les patients d'origine asiatique sont traités en général de façon similaire à ceux d'origine québécoise et ils semblent globalement répondre de la même façon aux traitements. Ils sont donc d'avis que, dans l'ensemble, la population étudiée est représentative de celle qui recevrait le spésolimab en pratique clinique au Québec.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat dans le contexte où aucun standard de traitement n'est établi et où les bénéfices des traitements utilisés en pratique clinique restent incertains.

### Efficacité

Les résultats montrent que le spésolimab est statistiquement plus efficace que le placebo pour prévenir la survenue d'une poussée de PPG jusqu'à 48 semaines de traitement, et est associé à une réduction du risque de poussée de PPG de 84 %, par rapport au placebo. Aucun patient du groupe spésolimab n'a présenté de poussée après la semaine 4.

Des analyses de sous-groupe exploratoires ont été réalisées selon diverses caractéristiques de base des patients. Les bénéfices du spésolimab sur le temps écoulé avant la survenue d'une poussée de PPG semblent présents dans la plupart des sous-groupes préplanifiés. Il est toutefois à noter que les intervalles de confiance sont larges et croisent dans certains cas le 1. Ces analyses demeurent de nature exploratoire et doivent être interprétées avec prudence, notamment en raison du faible nombre de participants dans les sous-groupes.

Par ailleurs, le spésolimab semble réduire le risque de détérioration sur l'échelle *Psoriasis Symptom Scale* (PSS) jusqu'à la semaine 48, mais la différence sur le temps écoulé avant cette détérioration n'est pas statistiquement significative, ce qui empêche l'analyse statistique des paramètres secondaires subséquents dans la séquence hiérarchique préplanifiée. Conséquemment, bien que le spésolimab semble réduire le risque de détérioration d'après le Questionnaire Dermatology Life Quality Index (DLQI) jusqu'à la semaine 48, l'analyse statique est exploratoire. Il n'est donc pas possible de conclure à la supériorité sur le temps écoulé avant cette détérioration.



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

## Innocuité

Les effets indésirables de tous grades le plus fréquemment rapportés avec le spésolimab comparativement au placebo sont notamment les infections urinaires (13 % contre 0 %), l'érythème au site d'injection (17 % contre 3 %) et l'arthralgie (10 % contre 3 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 et les infections étaient moins fréquents avec le spésolimab par rapport au placebo. Dans le groupe spésolimab, 3 patients (10 %) ont présenté un effet indésirable grave comparativement à 1 patient (3 %) dans le groupe placebo. Au total, 3 patients (10 %) recevant le spésolimab ont abandonné en raison d'effets indésirables comparativement à aucun de ceux recevant le placebo. Aucun cas de DRESS n'a été rapporté au cours de l'étude.

## **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation du spésolimab, l'INESSS a reçu une communication de l'association Psoriasis Canada. Des informations sur la méthodologie de la démarche participative, dont [un guide des processus et des méthodes](#), peuvent être consultées sur le [site de l'INESSS](#). Les éléments suivants ont été relevés lors de cette démarche.

Les informations soumises proviennent notamment de témoignages de patients et de résultats de sondages remplis entre autres par des personnes atteintes de PPG vivant au Canada. Les patients mentionnent que le PPG affecte l'image de soi et les relations personnelles. La maladie a également un effet négatif significatif sur le travail, la vie familiale et entraîne la peur constante d'avoir une poussée. En raison de la rareté du PPG, les patients rapportent des défis liés à l'accès à un diagnostic approprié et aux traitements de la maladie. Les risques liés au délai d'accès aux traitements ou à l'administration de thérapies inadéquates sont présents et peuvent entraîner des visites à l'urgence, des hospitalisations et des complications potentiellement mortelles. Les patients affirment qu'il est essentiel d'avoir accès à des soins appropriés et opportuns ainsi qu'à des traitements adéquats et efficaces, puisque la maladie peut avoir un effet dévastateur. Ils souhaitent des thérapies qui traitent les poussées et qui en réduisent la fréquence ainsi que la gravité. De plus, ils désirent des médicaments limitant l'effet de la maladie sur leur travail et leur qualité de vie, sans entraîner d'effet indésirable important.

Par ailleurs, certains patients provenant du Canada ont indiqué avoir reçu du spésolimab. Ils affirment que le traitement par le spésolimab a traité efficacement leurs symptômes en cas de poussée. Pour ce qui est de l'utilisation du spésolimab comme traitement de prévention, il a amélioré leur qualité de vie et leur vie familiale. De plus, les patients mentionnent que le spésolimab n'a pas entraîné d'effet indésirable.

## **Perspective du clinicien**

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

Les cliniciens mentionnent que le PPG est une maladie rare dont les poussées varient en gravité et en fréquence, tant d'une poussée à l'autre chez une même personne que d'une personne à l'autre. Dans leur pratique clinique, ils rapportent que la plupart des poussées observées sont déclenchées par une infection, bien que d'autres déclencheurs soient possibles, tel le stress. Dans certains cas, la cause ne peut être déterminée. Ils précisent que certaines poussées peuvent évoluer très rapidement. Ainsi, les patients peuvent devoir être hospitalisés dans un court délai en raison de l'aggravation rapide d'une poussée. Ils précisent toutefois que les taux d'hospitalisation, la durée des hospitalisations et la mortalité associées à la maladie sont très variables et difficiles à estimer.

Pour traiter et prévenir les poussées, les cliniciens rapportent offrir certains médicaments tels que l'acitrétine, les immunosuppresseurs et les agents biologiques. Toutefois, les traitements doivent souvent être changés ou d'autres traitements doivent être ajoutés pour avoir un bon contrôle de la maladie. Pour le traitement des poussées, il y a également les soins de soutien, qui comprennent notamment des compresses et des corticostéroïdes topiques sous occlusion. Les cliniciens précisent qu'il n'y a pas de traitement standard établi pour traiter et prévenir les poussées de PPG et que les bénéfices des traitements utilisés en pratique sont peu documentés dans la littérature scientifique. 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).

cliniciens sont d'avis qu'il existe un besoin important de médicaments bien tolérés et efficaces pour le traitement et la prévention des poussées de PPG.

Les cliniciens constatent que le spésolimab s'est avéré plus efficace que le placebo pour entraîner la disparition complète des pustules visibles et l'élimination complète ou quasi complète des lésions (pustules, érythème, desquamation) en cas de poussée de PPG au cours de l'étude Effisayil 1. Les paramètres de cette étude sont définis à partir du score à l'échelle GPPGA, échelle qui n'est pas utilisée en pratique clinique mais qui est appropriée, selon les cliniciens. Ils ajoutent que l'atteinte de la disparition complète des pustules visibles après 1 semaine de traitement est un paramètre exigeant, mais que ce seuil à l'avantage de ne pas être subjectif. Par ailleurs, les cliniciens mentionnent que l'étude ne permettait pas de déterminer l'efficacité du spésolimab chez des patients dont le pronostic vital est menacé et chez ceux ayant besoin d'être hospitalisés aux soins intensifs, puisqu'ils ont été exclus. Comme ces patients sont le plus gravement atteints, il aurait été pertinent de connaître l'efficacité du spésolimab chez cette population. Toutefois, les cliniciens reconnaissent que l'étude Effisayil 1, dont le comparateur est un placebo, n'était pas conçue pour évaluer l'efficacité du spésolimab chez cette population puisque l'usage d'un placebo n'aurait pas été éthiquement acceptable.

En outre, les cliniciens reconnaissent, sur la base des résultats de l'étude Effisayil 2, que le spésolimab réduit l'incidence de poussée de PPG et le risque de poussée de PPG par rapport au placebo, lorsqu'il est utilisé comme traitement de prévention. Les cliniciens considèrent qu'il est intéressant de constater qu'aucun patient du groupe spésolimab n'a eu de poussée de la semaine 4 à 48. Les résultats observés dans les 2 études Effisayil sont d'ampleur cliniquement significative. Par ailleurs, ils considèrent le profil d'innocuité du spésolimab comme acceptable et précisent qu'ils ne sont pas préoccupés par les 2 cas de DRESS rapportés dans l'étude Effisayil 1. De plus, ils ajoutent que le spésolimab semble mieux toléré que certains des traitements actuellement utilisés en pratique clinique. Ils sont d'avis que les effets indésirables rapportés dans les études avec le spésolimab sont gérables en pratique clinique.

Les cliniciens estiment que le spésolimab procure des bénéfices cliniques évidents sur les symptômes des poussées et pour prévenir les poussées, mais ne peuvent se prononcer sur son efficacité comparativement aux traitements actuels. Les cliniciens auraient aimé qu'un comparateur actif soit utilisé dans les études cliniques, ce qui aurait permis de déterminer si le spésolimab est plus efficace qu'un des traitements actuellement utilisés, particulièrement pour le traitement de prévention. Par ailleurs, les cliniciens sont d'avis que l'utilisation d'un traitement approuvé par Santé Canada pour le traitement et la prévention des poussées de PPG et dont le mécanisme d'action cible la pathophysiologie de la maladie pourrait favoriser son utilisation. Ils estiment que le produit serait dans un 1<sup>er</sup> temps plus fortement utilisé pour le traitement des poussées. Il n'est pas attendu que les patients stables sans poussée soient transférés d'emblée au spésolimab comme traitement de prévention.

L'appréciation de la valeur thérapeutique par les membres du CDP – Remboursement et accès se trouve dans la section [Délibération du comité délibératif permanent](#). Les arguments qui appuient la recommandation servent de base à l'évaluation des autres aspects prévus par la loi.

## Justesse du prix

Le tableau suivant fait état des coûts d'acquisition du spésolimab.



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

## Coût d'acquisition du spésolimab

Médicament/technologie	Posologie considérée <sup>a</sup>	Prix unitaire <sup>b</sup>	Coût d'acquisition du traitement <sup>c</sup>
Spésolimab, Sol. Perf. I.V., Sol. Inj. S.C. Spevigo <sup>MC</sup>	<u>Traitement (I.V.)</u> Dose unique de 900 mg <sup>d</sup>	10 950 \$/fiolle de 450 mg/7,5 ml	<u>Traitement de 1 poussée</u> <u>(I.V.) :</u> 21 900 \$ <sup>d</sup>
	<u>Prévention (S.C.)</u> Dose initiale de 600 mg, suivie de 1 dose de 300 mg toutes les 4 semaines	3 650 \$/seringue de 150 mg/1 ml	<u>Prévention des poussées</u> <u>(S.C.) :</u> 1 <sup>re</sup> année : 102 200 \$  Années subséquentes : 95 161 \$

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

- a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit.
- b Il s'agit des prix de vente garantis soumis par le fabricant.
- c Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant. Ce coût est présenté par événement de poussée pour la solution I.V., et annuellement pour un scénario sans poussée pour la solution S.C.
- d Une dose supplémentaire (900 mg I.V.) peut être administrée 1 semaine après la 1<sup>re</sup> dose si les symptômes de poussée persistent, ce qui donne un coût total de 43 800 \$.

À titre informatif, les traitements utilisés actuellement pour le traitement du PPG sont notamment l'acitrétine, le méthotrexate, la cyclosporine, ainsi que certains agents biologiques tels que les anti-TNF  $\alpha$  et les inhibiteurs des interleukines 17 ou 23. Toutefois, aucun standard de traitement n'est établi et aucun de ces traitements n'est approuvé au Canada pour le traitement et la prévention des poussées de PPG.

### Rapport entre le coût et l'efficacité

L'évaluation de l'efficacité du spésolimab par l'INESSS repose sur l'examen d'une analyse coût-utilité comparativement à l'absence de traitement soumise par le fabricant. Bien que l'utilisation du placebo soit jugée adéquate dans le contexte des essais cliniques Effisayl-1 et Effisayl-2, il est important de souligner que l'absence de traitement ne reflète pas la pratique clinique québécoise pour la prévention des poussées de PPG et leur traitement. Cependant, considérant l'absence de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité des traitements actuellement utilisés, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer l'efficacité du spésolimab comparativement à ces derniers. Conséquemment, l'évaluation de l'efficacité du spésolimab par l'INESSS est réalisée contre l'absence de traitement.

Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de l'analyse du fabricant est adéquate. Cependant, certaines limites ont été relevées dans cette analyse. Entre autres, *la structure du modèle limite le nombre de poussées de PPG traitées par le spésolimab à 2 poussées sur tout l'horizon temporel, à la suite de quoi le patient cesse le spésolimab, que ce soit en prévention ou en traitement des poussées.* D'autres poussées peuvent toutefois survenir, mais celles-ci seront prévenues et traitées à partir des meilleurs soins de soutien. De plus, notons enfin qu'une forte incertitude réside dans la capacité du spésolimab à procurer un gain de survie. Dans son analyse, le fabricant suppose un risque de décès accru en cas de poussée menant à une hospitalisation. Ainsi, la prévention des poussées par le spésolimab conduit directement à une baisse du risque de décès et, donc, à un bénéfice de survie en faveur de l'intervention. Or, bien que les cliniciens soulignent que l'estimation de la mortalité en période de poussée reste complexe, ils indiquent que le taux de mortalité pourrait être relativement faible au Québec, en raison de la rapidité de la prise en charge des poussées, qui réduit le risque de décès associé.

L'incertitude portant sur le risque de décès en cas de poussée menant à une hospitalisation au Québec conduit l'INESSS à adopter une approche par scénarios afin d'explorer l'efficacité du spésolimab :

- Scénario inférieur : Un gain de survie est accordé au spésolimab dans l'hypothèse d'un lien de causalité entre la réduction de l'occurrence des poussées et une baisse du risque de décès 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).

- Scénario supérieur : En considérant l'absence de démonstration d'un bénéfice de survie en faveur du spésolimab, un tel gain est retiré.

L'INESSS a également relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI. Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites et incertitudes relevées ainsi que les résultats obtenus se retrouvent ci-dessous.

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

<b>Type d'analyse</b>	Coût-utilité, selon une approche probabiliste
<b>Population ciblée</b>	Patients adultes et pédiatriques de 12 ans et plus ayant des antécédents de poussées de PPG.
<b>Traitement comparé</b>	Spésolimab comparativement à l'absence de traitement
<b>Perspective de l'analyse retenue</b>	Ministère de la Santé et des Services sociaux
<b>Horizon temporel et taux d'actualisation</b>	À vie (69 ans) et 1,5 %
<b>Modèle et modélisation</b>	<p>Représentation adaptée du modèle de Markov</p> <p><b>LÉGENDE</b>  <b>IV</b> : intraveineuse; <b>PPG</b> : psoriasis pustuleux généralisé; <b>SC</b> : sous-cutané  * Jusqu'à 2 doses  ** Jusqu'à 3 mois dans l'état de santé « Poussée persistante de PPG »</p>
<b>Principales sources des données cliniques</b>	<p>Efficacité et innocuité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Effisayil 1</li> <li>▪ Effisayil 2</li> <li>▪ Bellinato et coll. (2023)</li> <li>▪ Calle et coll. (2023)</li> <li>▪ Bhutani et coll. (2024)</li> </ul> <p>Utilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Effisayil 1</li> </ul>
<b>Coûts considérés</b>	D'acquisition du médicament, de préparation et d'administration, de suivi clinique, de gestion des effets indésirables, d'hospitalisation et d'analyse biomédicale.

PPG : Psoriasis pustuleux généralisé.



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

- Risque de décès accru en présence de poussées de PPG (scénario inférieur) : Le fabricant a considéré un taux de mortalité lié à un épisode de poussée de PPG de 5,3 %. Ce taux est dérivé d'une étude rétrospective brésilienne (Duarte 2021). Selon la littérature recensée par l'INESSS, le taux de mortalité dû aux poussées de PPG varie grandement entre les pays, soit de 0 à 16 %. Selon les cliniciens consultés, le taux de mortalité dû à ces poussées est possiblement très faible au Québec car la prise en charge en cas de poussée est rapide, ce qui diminue le risque de décès dû aux poussées. Un taux de mortalité de 1,6 % a été utilisé en scénario inférieur sur la base de la littérature, afin de représenter un éventuel risque de décès accru en présence de poussées.
- Absence de bénéfice de survie (scénario supérieur) : Dans cette analyse, la poussée de PPG menant à une hospitalisation n'augmente pas le risque de décès pour le patient. Il est supposé que la survie du patient demeure similaire à celle des patients atteints de PPG, indépendamment de la présence de poussées, considérant que la mortalité n'a pas été évaluée dans les études. Cette modification a pour conséquence de retirer tout bénéfice de survie en faveur du spésolimab.
- Valorisation des niveaux d'utilités : Deux questionnaires (le DLQI et l'*European quality of life 5-dimension* [EQ-5D]) ont été utilisés pour recueillir les données sur la qualité de vie selon les différents états de santé. Comme le DLQI est un questionnaire spécifique aux maladies dermatologiques, les valeurs d'utilité dérivées de ce questionnaire ont été retenues.

### Principales limites et incertitudes relevées par l'INESSS

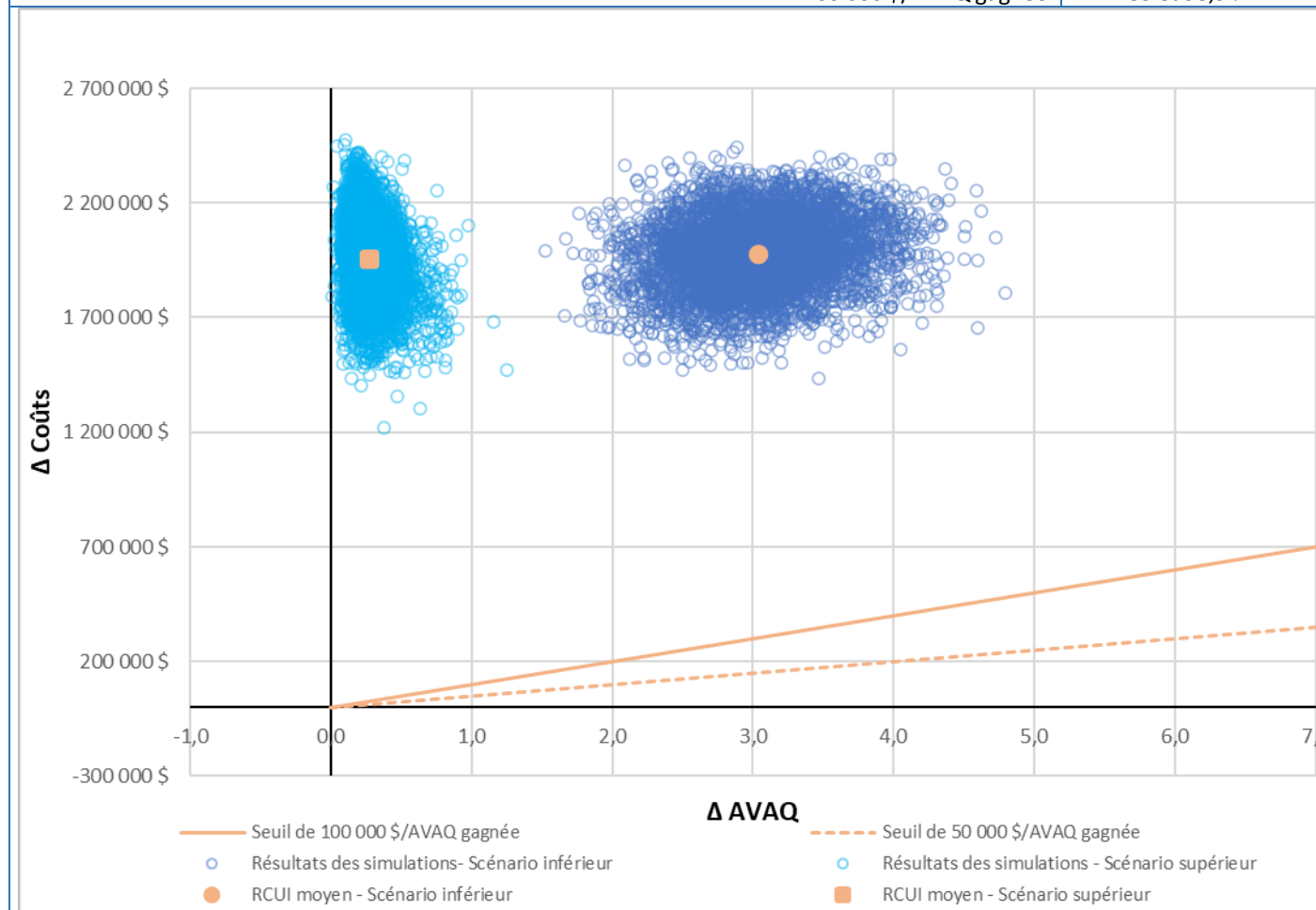
- Maximum de 2 poussées traitées par le spésolimab : Le modèle du fabricant limite le nombre de traitements des épisodes de poussées à 2 occurrences sur tout l'horizon temporel, à la suite de quoi le patient cesse le spésolimab, que ce soit en prévention ou en traitement des poussées. Selon les cliniciens consultés, il est peu probable qu'un clinicien dont le patient a un contrôle adéquat de la maladie procuré par le spésolimab S.C. cesse celui-ci. Il est également peu probable que le patient ne soit traité par le spésolimab I.V. que pour 2 poussées. Ils estiment que le contexte clinique et le contrôle de la maladie constituent les facteurs qui détermineront l'arrêt ou la poursuite du traitement. Il n'est pas possible de présumer l'impact que pourrait avoir la levée de cette limite inhérente à la structure du modèle sur les conclusions de l'analyse de l'efficacité.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 le spésolimab à l'absence de traitement pour le traitement des poussées de PPG et pour la prévention des poussées de PPG chez les patients de 12 ans et plus

	$\Delta$ AVG	$\Delta$ AVAQ	$\Delta$ Coût (\$)	RCUI (\$/AVAQ gagnée)
<b>FABRICANT</b>				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE <sup>a</sup>	9,24	7,32	1 918 857	286 139
<b>INESSS</b>				
SCÉNARIO INFÉRIEUR <sup>a,b</sup>	4,18	3,04	1 977 961	650 645
SCÉNARIO SUPÉRIEUR <sup>a,b</sup>	≈ 0	0,28	1 955 235	6 982 982
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le prix de vente du Spevigo <sup>MC</sup> dans le scénario inférieur et supérieur, respectivement, doit être réduit d'au moins :				
50 000 \$/AVAQ gagnée				92,5 et 99,4 % <sup>c</sup>
100 000 \$/AVAQ gagnée				85 et 98,9 % <sup>c</sup>



$\Delta$ AVAQ : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité;  $\Delta$ AVG : Différence d'années de vie gagnées;  $\Delta$ Coût : Différence de coût; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; PPG : Psoriasis pustuleux généralisé; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- Analyse probabiliste qui repose sur 5 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence du fabricant, notamment quant à la perspective retenue et aux valeurs d'utilités associées aux différents états de santé.
- Ces réductions sont vraisemblablement sous-estimées compte tenu des incertitudes précitées.



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

Le spésolimab sous forme de solution pour perfusion intraveineuse destiné au traitement des poussées de PPG requiert une administration par un professionnel de la santé, en clinique de perfusion ou dans un centre hospitalier. Considérant les délais d'approvisionnement et les heures d'ouvertures des centres de perfusion, les cliniciens soulignent des enjeux organisationnels liés à l'accès en temps opportun au spésolimab pour le traitement des poussées. Les cliniciens mentionnent que certains patients pourraient devoir être hospitalisés pour pouvoir recevoir le spésolimab, bien que leur état ne nécessiterait pas une hospitalisation et qu'il n'est pas attendu que tous les hôpitaux auront le spésolimab en réserve considérant son prix et la rareté de la maladie. Ainsi, il n'est pas certain qu'un patient puisse avoir accès en temps opportun au spésolimab en cas de poussée, particulièrement s'il habite en région éloignée. Quant au spésolimab sous forme de solution pour injection sous-cutanée destiné au traitement de prévention des poussées de PPG, il peut être administré à domicile par le patient ou un proche aidant après une formation adéquate.

### Analyse d'impact budgétaire

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué par l'INESSS. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilités ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS s'attend à ce que l'inscription du spésolimab ait sur 3 ans une incidence inférieure à 10 M\$ sur le budget de la RAMQ et des établissements de santé. Conformément à ses modalités d'évaluation économique ([Avis aux fabricants, 2024](#)), il n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire. Il est estimé que le nombre de cas prévalents au Québec serait d'environ 20 patients.

[Retour à la recommandation](#)

[Retour aux principaux constats et incertitudes](#)

[Retour à la délibération](#)

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Bachelez H, Choon S.-E., Marrakchi A.D., et coll. Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2021;385(26):2431-40.
- Bellinato, F., Gisondi, P., Marzano, A.V., Piaserico, S., De Simone, C., Damiani, G., Argenziano, G., Venturini, M., Dapavo, P., Costanzo, A., et coll. Characteristics of Patients Experiencing a Flare of Generalized Pustular Psoriasis: A Multicenter Observational Study. *Vaccines* 2023, 11, 740. <https://doi.org/10.3390/vaccines11040740>
- Bhutani, T., Farberg, A.S. Clinical and Disease Burden of Patients with Generalized Pustular Psoriasis: A Review of Real-World Evidence. *Dermatol Ther (Heidelb)* 14, 341–360 (2024). <https://doi.org/10.1007/s13555-024-01103-5>
- Burden AD, Okubo Y, Zheng, M, et coll. Efficacy of spesolimab for the treatment of generalized pustular psoriasis flares across pre-specified patient subgroups in the Effisayil 1 study. *Exp Dermatol.* 2023;32(8): 1279-83.
- Calle et coll. DRESS syndrome : A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organization Journal* 2023; 16:100673. [https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(22\)00049-7/fulltext](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(22)00049-7/fulltext)
- Duarte GV, Esteves de Carvalho AV, Romiti R, et al. Generalized pustular psoriasis in Brazil: A public claims database study. *JAAD Int.* 2022;6:61-67.
- Morita A, Strober B, Burden AD, et coll. Efficacy and safety of subcutaneous spesolimab for the prevention of generalised pustular psoriasis flares (Effisayil 2): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2023;402(10412):1541-51

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



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

**Marque de commerce :**

Xolair

**Dénomination commune :**

Omalizumab

**Fabricant :**

Novartis

**Forme :**

- ▶ Solution pour injection sous-cutanée (stylo)

**Teneur :**

- ▶ 150 mg/ml (1 ml)

**Recommandation**



**Inscription – Sous conditions**

Inscription du stylo auto-injecteur de Xolair<sup>MC</sup> pour le traitement de l'urticaire chronique idiopathique, en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, si les conditions décrites ci-dessous sont respectées.

**Indication évaluée**

Urticaire chronique idiopathique

**Listes des médicaments concernées**

- ▶ *Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicament
- ▶ *Liste des médicaments – Établissements*

**Conditions**

- ▶ Médicament d'exception
- ▶ Atténuation du fardeau économique

**Indication reconnue pour le paiement**

Il s'agit du même libellé que celui qui figure sur les listes des médicaments concernant l'omalizumab pour l'indication visée.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi :

- ▶ La valeur thérapeutique de Xolair<sup>MC</sup> a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement de l'urticaire chronique idiopathique ([INESSS 2016](#), [INESSS 2021](#)).
- ▶ L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme qu'aucune différence cliniquement significative n'est attendue entre l'omalizumab administré par injection sous-cutanée à partir du stylo auto-injecteur et l'omalizumab administré par injection sous-cutanée à partir de la seringue préremplie, au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité.
- ▶ La nouvelle forme d'omalizumab en stylo auto-injecteur représente une option supplémentaire et pourrait répondre à un besoin chez les patients pour qui un dispositif facilitant l'injection est recherché.
- ▶ Le remboursement de cette nouvelle forme d'omalizumab ne devrait se faire qu'à coût nul, ou être générateur d'économies pour le régime général d'assurance médicaments ou les établissements de santé, et ce, en considérant les rabais et ristournes confidentielles des ententes d'inscription en vigueur pour le produit ou ses comparateurs.

## ÉVALUATION

### Description du médicament et valeur thérapeutique

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui, en se liant aux immunoglobulines E (IgE), bloque les interactions entre ces dernières et leurs récepteurs présents sur les mastocytes et les basophiles. Cela a pour effet d'inhiber la libération des médiateurs inflammatoires tels que l'histamine, les leucotriènes et les cytokines. Il est notamment approuvé par Santé Canada pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus présentant une urticaire chronique idiopathique (UCI) et chez qui les symptômes persistent après la prise d'antihistaminiques H1. L'omalizumab s'administre par voie sous-cutanée (S.C.) à raison de 150 mg ou de 300 mg toutes les 4 semaines. Ce produit sous les formes de poudre lyophilisée à reconstituer et de seringue préremplie à la teneur de 150 mg/ml figure à la section des médicaments d'exception des listes. L'omalizumab est aussi indiqué pour le traitement de l'asthme allergique et de la rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale. L'INESSS a recommandé son inscription sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme grave, à certaines conditions, mais la décision du ministre est en sursis ([INESSS 2016](#)). L'INESSS n'a jamais évalué Xolair<sup>MC</sup> pour le traitement de la rhinosinusite chronique accompagnée de polypose nasale. Il est à noter qu'une version biosimilaire de l'omalizumab (Omlyclo<sup>MC</sup>) en seringue préremplie est présentement en évaluation à l'INESSS pour l'indication de l'UCI. La présente évaluation porte sur la solution pour injection S.C. en stylo auto-injecteur à usage unique à la teneur de 150 mg/ml (1 ml). Les différentes formulations et teneurs commercialisées de Xolair<sup>MC</sup> sont présentées dans le tableau récapitulatif suivant :



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

**Tableau récapitulatif des formulations et teneurs offertes**

Marque de commerce	Xolair <sup>MC</sup>		
Fabricant	Novartis		
Forme pharmaceutique et teneur	Poudre lyophilisée	Seringue	Stylo
Fiole de 150 mg	✓		
150 mg/ml (0,5 ml)		✓ <sup>a</sup>	✓ <sup>b</sup>
150 mg/ml (1 ml)		✓	✓
150 mg/ml (2 ml)		✓ <sup>a</sup>	✓ <sup>b</sup>
Voie d'administration	Sous-cutanée		
Statut d'inscription	Inscrit	Teneur de 150 mg/ml (1 ml) inscrite	Teneur de 150 mg/ml (1 ml) en évaluation
Particularités			
Présence de latex ou d'un dérivé de latex <sup>c</sup>	s. o.	Oui <sup>d</sup> (capuchon d'aiguille)	Non déterminé <sup>e</sup>
Dispositif	Reconstitution avec de l'eau stérile pour injection; Dissolution en 15-20 minutes; Doit être administré immédiatement	Seringue préremplie prête à l'emploi	Stylo prérempli prêt à l'emploi
Administration	Par un professionnel de la santé uniquement	Autoadministration possible	Autoadministration possible
Indications de paiement évaluées <sup>f</sup>	AA <sup>g</sup> , UCI		UCI

AA: Asthme allergique; UCI : Urticaire chronique idiopathique; s. o. : Sans objet.

- a Les seringues aux teneurs de 150 mg/ml (0,5 ml) et 150 mg/ml (2 ml) ne sont pas inscrites sur les listes des médicaments; elles n'ont pas fait l'objet d'une demande d'évaluation de la part du fabricant à l'INESSS.
- b Les stylos aux teneurs de 150 mg/ml (0,5 ml) et 150 mg/ml (2 ml) ne sont pas inscrits sur les listes des médicaments; ils n'ont pas fait l'objet d'une demande d'évaluation de la part du fabricant à l'INESSS.
- c Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.
- d Le capuchon amovible de l'aiguille contient un dérivé de latex de caoutchouc naturel. Bien qu'on ne détecte pas la présence de latex de caoutchouc naturel dans le capuchon, la sûreté d'emploi chez les personnes sensibles au latex n'a pas été étudiée.
- e Aucun test spécifique permettant de confirmer ou d'infirmer la présence de latex ou de ses dérivés n'a été réalisé par le fabricant.
- f Aucune évaluation de Xolair<sup>MC</sup> pour le traitement de la rhinosinusite chronique n'a été effectuée par l'INESSS, le fabricant n'ayant pas déposé de dossier à cet effet.
- g Les évaluations pour cette indication ont été effectuées en 2016. Le ministre a sursis à la recommandation d'inscription.

Par ailleurs, les éléments suivants sont d'intérêt :

- L'étude de pharmacocinétique indique que la solution pour injection S.C. de Xolair<sup>MC</sup> contenue dans le stylo auto-injecteur à la teneur de 150 mg/ml (2 ml) est bioéquivalente à celle contenue dans 2 seringues préremplies de 150 mg/ml (1 ml), forme de Xolair<sup>MC</sup> actuellement inscrite sur les listes des médicaments. Les données du stylo à la teneur de 150 mg/ml (2 ml) ont été extrapolées au stylo à la teneur de 150 mg/ml (1 ml).
- Le stylo évalué permet de délivrer 1 dose de 150 mg uniquement. La posologie recommandée pour le traitement de l'UCI est de 150 mg ou de 300 mg toutes les 4 semaines. Les doses supérieures à 150 mg doivent être fractionnées de façon à être administrées à au moins 2 sites d'injection, ce qui nécessite 2 stylos pour 1 dose de 300 mg.
- Le stylo auto-injecteur, comme la seringue préremplie, permettrait de réduire les manipulations nécessaires et les possibles erreurs de reconstitution comparativement à la préparation de l'injection à partir de la poudre. De plus, ces produits peuvent s'autoadministrer à domicile après un enseignement par un professionnel de la santé, tandis que la préparation et l'administration de l'injection à partir de la poudre doivent être réalisées par un professionnel de la santé uniquement.
- Le stylo comporte certains avantages comparativement à la seringue préremplie, dont une manipulation facilitée requérant moins de dextérité, une injection sans pincement de la peau, des déclics sonores indiquant le début et la fin de l'injection ainsi que l'apparition d'un voyant vert dans la fenêtre d'observation assurant l'injection complète de la dose.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'omalizumab administré par voie S.C. sous les formes de poudre lyophilisée et de seringue préremplie a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement de l'urticaire chronique idiopathique ([INESSS 2016](#), [INESSS 2021](#)). L'avis de conformité de Santé Canada vient confirmer que la composition, la concentration et la conservation de la solution contenue dans le stylo auto-injecteur sont identiques à celles de la solution présente dans la seringue préremplie.

### Besoin de santé

Pour le traitement de l'UCI, la solution pour injection S.C. en seringue préremplie de l'omalizumab est déjà inscrite sur les listes des médicaments. Par conséquent, la solution injectable S.C. en stylo auto-injecteur représenterait une option supplémentaire de traitement. Le stylo, dispositif préféré par certains patients, pourrait faciliter l'auto-administration pour certains d'entre eux. La disponibilité du stylo auto-injecteur pourrait être intéressante pour les patients qui appréhendent l'utilisation des aiguilles puisqu'elles sont cachées par le dispositif.

## Justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité et conséquences sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

### Coûts d'acquisition du stylo d'omalizumab et de ses principaux comparateurs

Marque de commerce forme, fabricant	Forme	Présentation/teneur/format	Prix unitaire <sup>a</sup>
Omalizumab, Xolair <sup>MC</sup> Novartis	Sol. Inj. S.C. (stylo)	Stylo de 150 mg/ml (1 ml)	628,84 \$
<b>COMPARATEURS</b>			
Omalizumab, Xolair <sup>MC</sup> Novartis	Sol. Inj. S.C. (ser)	Seringue de 150 mg/ml (1 ml)	628,84 \$
Omalizumab, Xolair <sup>MC</sup> Novartis	Pd. Inj. S.C.	Fiole de 150 mg/ml (1 ml)	618,00 \$

Pd. Inj. S.C. : Poudre pour injection sous-cutanée; ser : Seringue; Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Il s'agit du prix de vente garanti soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (novembre 2024).

Notons qu'une version biosimilaire d'omalizumab (Omlyclo<sup>MC</sup>) est présentement en évaluation à l'INESSS pour cette indication. Son prix unitaire soumis, pour 1 seringue de 150 mg/ml (1 ml), est de ■ \$ . Il convient de mentionner que l'omalizumab (Xolair<sup>MC</sup>) a fait l'objet d'ententes d'inscription confidentielles ([RAMQ 2024](#)).

### [Retour à la recommandation](#)

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Xolair<sup>MC</sup> – Asthme grave. Québec. Qc : INESSS; 2016.

Disponible à :

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Aout\\_2016/Xolair\\_asthme\\_2016\\_07.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Xolair_asthme_2016_07.pdf).

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Xolair<sup>MC</sup> – Urticaire chronique idiopathique. Québec. Qc : INESSS; 2016. Disponible à :

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juin\\_2017/Xolair\\_UCI\\_2016\\_06.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2017/Xolair_UCI_2016_06.pdf).

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Xolair<sup>MC</sup> – Urticaire chronique idiopathique. Québec. Qc : INESSS; 2021. Disponible à :

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Decembre\\_2021/Xolair\\_2021\\_11.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2021/Xolair_2021_11.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).

Novartis Pharma Canada Inc. Monographie de produit XOLAIR<sup>MC</sup>. Montréal (Québec) ; février 2024.

Rivière GJ, Yeh CM, Reynolds CV, et coll. Bioequivalence of a novel omalizumab solution for injection compared with the standard lyophilized powder formulation. J Bioequivalence Bioavailab. 2011;3(6):144-50

Sangana R, Xu Y, Shah B, et coll. Bioequivalence Between a New Omalizumab Prefilled Syringe With an Autoinjector or with a Needle Safety Device Compared with the Current Prefilled Syringe: A Randomized Controlled Trial in Healthy Volunteers. Clinical Pharmacology in Drug Development. 2024 Jun;13(6):611-620.

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



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

**Marque de commerce :**

Zilbrysq

**Dénomination commune :**

Zilucoplan

**Fabricant :**

U.C.B.

**Forme :**

- ▶ Solution pour injection sous-cutanée (seringue)

**Teneurs :**

- ▶ 40 mg/ml (0,416 ml)
- ▶ 40 mg/ml (0,574 ml)
- ▶ 40 mg/ml (0,810 ml)

**Recommandation**



**Refus d'inscription - Ensemble des aspects**

Refus d'inscrire Zilbrysq<sup>MC</sup> pour le traitement des patients atteints de myasthénie grave généralisée qui sont réfractaires aux thérapies conventionnelles, en tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi.

Advenant une entente d'inscription entre le ministre et le fabricant, l'INESSS propose l'indication reconnue pour le paiement décrite ci-dessous.

**Indication évaluée**

Traitement des patients atteints de myasthénie grave généralisée, porteurs d'anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine et réfractaires aux thérapies conventionnelles.

**Listes des médicaments concernées**

- ▶ *Liste des médicaments* du régime général d'assurance médicaments
- ▶ *Liste des médicaments – Établissements*

**Indication reconnue pour le paiement**

- ◆ pour le traitement de la myasthénie grave généralisée de stades II à IV selon la classification de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), chez les personnes présentant :
  - un résultat positif documenté à un test sérologique des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine; et
  - un score d'au moins 6 points sur l'échelle *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* (MG-ADL); et
  - à moins de contre-indication ou d'intolérance sérieuse documentées, un contrôle inadéquat de la maladie malgré un traitement par 1 inhibiteur de l'acétylcholinestérase et, pendant au moins 1 an :
    - par au moins 2 médicaments parmi les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs non stéroïdiens;



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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
- par au moins 1 de ces médicaments avec l'utilisation chronique (tous les 3 mois ou moins) de thérapie plasmatique ou d'immunoglobulines.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 6 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le prescripteur devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par une réduction d'au moins 2 points sur l'échelle MG-ADL par rapport à la valeur de base.

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

Toutes les autorisations sont accordées aux doses maximales quotidiennes suivantes en fonction du poids corporel :

- Pour les personnes de < 56 kg : 16,6 mg 1 fois par jour;
- Pour les personnes de ≥ 56 kg et < 77 kg : 23,0 mg 1 fois par jour;
- Pour les personnes de ≥ 77 kg : 32,4 mg 1 fois par jour.

Il est à noter que le zilucoplan n'est pas autorisé de façon concomitante avec un autre inhibiteur du complément ou avec un inhibiteur du récepteur Fc néonatal administrés pour la prise en charge de la myasthénie grave. L'utilisation en concomitance du zilucoplan avec la thérapie plasmatique ou les immunoglobulines n'est permise qu'en contexte de poussée clinique aiguë.

Il est également à noter que le zilucoplan n'est pas autorisé après l'échec d'un autre inhibiteur du complément C5 si celui-ci a été administré pour le traitement de la myasthénie grave.

### Concordance

Des modifications de l'indication reconnue pour le paiement du médicament suivant sont recommandées dans un souci de cohérence avec les présents travaux. Elles apparaissent à la fin de cet avis, dans la section « Informations complémentaires à la recommandation ». Elles peuvent être effectuées indépendamment de la décision du ministre concernant Zilbrysq<sup>MC</sup>.

- ▶ Vyvgart<sup>MC</sup> (efgartigimod alfa) – Myasthénie grave généralisée – décision du ministre en sursis ([INESSS 2023](#))



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

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

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

### Valeur thérapeutique

- ▶ La myasthénie grave généralisée (MGg) est une maladie chronique rare dont les symptômes, très variables, peuvent être hautement invalidants. Il n'existe pas de traitement curatif.
- ▶ Chez les patients présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine, la prise en charge actuelle consiste à atténuer les symptômes de la MGg à l'aide de thérapies conventionnelles qui incluent habituellement 1 inhibiteur de l'acétylcholinestérase (AChE), 1 corticostéroïde et 1 immunosuppresseur non stéroïdien (ISNS). Les immunosuppresseurs entraînent des effets indésirables potentiellement graves, particulièrement en usage chronique (p. ex : diabète, glaucome, hypertension, risque de cancer). Finalement, l'utilisation des thérapies conventionnelles serait insuffisante pour résoudre les symptômes chez environ 15 % des patients.
- ▶ En cas de crise myasthénique, ou lorsque les thérapies conventionnelles ne suffisent pas, les immunoglobulines peuvent être utilisées, mais leur usage est très encadré et les cliniciens consultés s'efforcent d'en limiter l'utilisation en raison de la rareté de cette ressource. La thérapie plasmatique peut aussi être utilisée en cas de crise myasthénique, mais cette option n'est pas offerte dans tous les centres hospitaliers. Certains patients réfractaires aux thérapies conventionnelles peuvent recevoir l'efgartigimod alfa, l'éculizumab, le ravulizumab ou le rituximab par la mesure du patient d'exception. Mis à part le rituximab, qui n'a pas d'avis de conformité de Santé Canada pour le traitement de la MGg, l'éculizumab, le ravulizumab et l'efgartigimod alfa ont été évalués par l'INESSS, mais seul le dernier a été l'objet d'une recommandation positive pour la valeur thérapeutique. Ces traitements s'ajoutent à la thérapie conventionnelle.
- ▶ Il existe un besoin de santé important pour les patients chez qui les thérapies conventionnelles ne parviennent pas à contrôler la maladie, ou chez qui ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués, d'avoir accès à d'autres options de traitement efficaces et sécuritaires. Ces nouveaux traitements devraient également permettre de réduire les doses de corticostéroïdes et d'ISNS ou d'en cesser l'utilisation. Ce besoin de santé est confirmé par l'association de patients ayant communiqué avec l'INESSS.
- ▶ Le mécanisme d'action du zilucoplan est différent de celui des médicaments actuellement inscrits sur les listes. Il s'agit d'un inhibiteur du complément C5 qui prévient la formation du complexe d'attaque membranaire et réduit les dommages à la jonction neuromusculaire.
- ▶ Les résultats de l'étude RAISE, de bonne qualité méthodologique (phase III à répartition aléatoire et à double insu), montrent que, lorsque tous 2 sont pris en ajout aux thérapies conventionnelles, le zilucoplan est plus efficace qu'un placebo pour réduire les symptômes de la MGg selon le score MG-ADL après 12 semaines et la différence d'efficacité entre les traitements atteint le seuil de pertinence clinique. Les résultats obtenus dans le sous-groupe de patients réfractaires aux thérapies conventionnelles, ciblé par la demande du fabricant, sont similaires à ceux obtenus dans la population totale de l'étude. Les cliniciens consultés jugent la réponse modeste, mais cliniquement significative. Ils sont d'avis que le zilucoplan représente une option de traitement après l'échec de la thérapie conventionnelle.
- ▶ Les données d'efficacité exploratoires de l'étude de prolongation RAISE-XT à 96 semaines suggèrent que la réponse se maintient, tant dans la population totale que dans le sous-groupe de patients réfractaires aux thérapies conventionnelles. De plus, les résultats de la population totale montrent que des patients ont pu réduire leur dose de corticostéroïde ou en cesser l'emploi, ce que les cliniciens consultés jugent important. Néanmoins, ces résultats n'ont pas été comparés à ceux d'un groupe témoin et l'impact du zilucoplan sur la diminution de dose ou l'arrêt 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).

corticostéroïdes ou des ISNS est inconnu pour le moment. De même, l'effet du médicament sur la réduction des crises myasthéniques est inconnu.

- ▶ Le traitement par zilucoplan semble occasionner peu d'effets indésirables supplémentaires en comparaison du placebo lorsque tous 2 sont pris en ajout aux thérapies conventionnelles. Durant l'essai de 12 semaines, la majorité des patients ont rapporté au moins 1 effet indésirable avec le zilucoplan et le placebo (77 % contre 70 %). Cependant, seulement 12 % (contre 13 % avec le placebo) de ces effets indésirables étaient d'intensité grave, 33 % (contre 25 %) étaient liés au traitement et 5 % (contre 2 %) ont conduit à l'arrêt du traitement. On rapporte 2 décès, soit 1 dans chaque groupe, mais aucun n'est attribué aux traitements à l'étude. Durant la phase de prolongation, 9 % des patients ont rapporté un effet indésirable, dont 4 décès, ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement. Aucun de ces derniers n'a été jugé attribuable au traitement. Selon les cliniciens consultés, le profil d'innocuité du zilucoplan est rassurant.
- ▶ En raison des limites importantes, les résultats de la comparaison indirecte entre le zilucoplan et plusieurs autres agents utilisés pour le traitement de la MGg, notamment les immunoglobulines et l'efgartigimod alfa, ne peuvent être retenus.

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

- ▶ Les prix de vente garantis de 1 seringue préremplie de 16,6 mg, 23 mg et 32,4 mg de zilucoplan sont de 650,27, 900,98 et 1 269,21 \$, respectivement. Son coût d'acquisition annuel (328 858 \$) s'ajoute à celui des thérapies conventionnelles (2 400 \$) et est supérieur à celui des immunoglobulines (■ à ■ \$).
- ▶ Une analyse coût-utilité a été retenue pour évaluer l'efficacité du zilucoplan. Comparativement aux thérapies conventionnelles seules, le RCUI moyen est estimé à 4 191 610 \$/AVAQ gagné. Des baisses de prix d'au moins 95 et 94 % du zilucoplan doivent être présumées pour atteindre un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/AVAQ gagnée, respectivement.
- ▶ En l'absence de données jugées valides comparant l'efficacité et l'innocuité du zilucoplan à celles des immunoglobulines et de l'efgartigimod alfa, l'efficacité par rapport à ceux-ci ne peut être évaluée.

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

- ▶ Le traitement par zilucoplan, qui consiste en 1 injection sous-cutanée quotidienne, ne devrait pas augmenter l'utilisation des ressources en santé pour son administration. Toutefois, à titre d'option supplémentaire chez les patients réfractaires aux thérapies conventionnelles, il pourrait remplacer le recours aux immunoglobulines.
- ▶ Des coûts d'environ 22,4 M \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du zilucoplan pour le traitement d'appoint des patients adultes atteints de MGg réfractaire présentant des anticorps anti-RACH. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 36 patients seraient traités au cours de ces années.
- ▶ En considérant le coût des immunoglobulines, qui relèvent du budget du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), des économies d'environ 600 943 \$ pourraient être engendrées sur le budget de ce dernier. Ces économies ne tiennent pas compte des coûts qui pourraient s'ajouter au 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).

## Délibération du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sur la valeur thérapeutique et l'ensemble des aspects prévus par la loi

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, les membres du Comité sont d'avis de ne pas inscrire Zilbrysq<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la myasthénie grave généralisée (MGg).

### Appréciation de la valeur thérapeutique

Les membres du Comité ayant exercé leur droit de vote reconnaissent majoritairement la valeur thérapeutique du zilucoplan pour le traitement de la MGg. L'appréciation de la valeur thérapeutique repose sur les arguments suivants :

- ▶ Les membres reconnaissent que le zilucoplan est plus efficace que le placebo pour réduire les symptômes de la MGg selon le score *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*, lorsqu'il est utilisé en ajout aux thérapies conventionnelles. Ce bénéfice a été démontré dans une étude de bonne qualité méthodologique, laquelle inclut une population plus large que celle visée dans la demande du fabricant. Bien que la différence d'efficacité entre les groupes zilucoplan et placebo atteigne la différence minimale cliniquement significative, cette efficacité est modeste et l'importance de l'effet placebo ainsi que la courte durée de la phase comparative (12 semaines) nuisent à l'interprétation des résultats. De plus, bien que les données de l'étude de prolongation à 96 semaines suggèrent que l'efficacité se maintient à plus long terme, de l'incertitude persiste en raison de l'absence de groupe comparateur et du caractère fluctuant de cette maladie. L'effet du médicament sur la réduction des crises myasthéniques est inconnu.
- ▶ Les données du sous-groupe de patients réfractaires aux thérapies conventionnelles, correspondant à l'indication demandée, sont issues d'analyses exploratoires. Toutefois, l'efficacité observée dans cette population ne semble pas inférieure à celle de la population totale de l'étude, ce qui est rassurant.
- ▶ Les membres adhèrent à l'opinion des cliniciens qui estiment que le profil d'innocuité du zilucoplan est acceptable par rapport aux bénéfices potentiels.
- ▶ Les membres sont sensibles au besoin de santé non comblé des patients atteints de MGg pouvant être hautement invalidante et dont les traitements actuels sont associés à des effets indésirables importants. Ils reconnaissent qu'il existe un besoin de nouvelles options de traitement remboursées, efficaces et sécuritaires, particulièrement pour les patients qui sont réfractaires aux thérapies conventionnelles. Malgré son efficacité modeste à court terme et les incertitudes quant aux données d'efficacité à long terme, le zilucoplan pourrait contribuer à combler partiellement ce besoin de santé.

### Appréciation des autres aspects prévus par la loi

- ▶ Les membres sont sensibles aux difficultés d'approvisionnement des immunoglobulines, ressource rare qui doit être partagée équitablement parmi les patients atteints de différentes pathologies. Il est plausible que le zilucoplan puisse en remplacer l'utilisation.
- ▶ Les membres sont d'avis que le zilucoplan se distingue des traitements de dernier recours remboursés par la mesure du patient d'exception par la possibilité d'auto-injection du traitement, ce qui pourrait favoriser l'autonomie des patients et prévenir l'utilisation de ressources additionnelles du système de santé.
- ▶ Cependant, ils soulignent l'efficacité modeste du zilucoplan et les incertitudes quant aux données d'efficacité à long terme.
- ▶ En dépit des éléments susmentionnés, à la lumière des analyses économiques effectuées, les membres estiment que le zilucoplan constitue une option de traitement hautement inefficace à ce prix de vente garanti. De fait, ils soulèvent que le coût de traitement est très élevé pour un traitement d'appoint aux bénéfices de santé jugés modestes. Ce rapport défavorable entre le coût et l'efficacité, combiné à l'importante incidence budgétaire pour un faible nombre de patients, justifie une réduction substantielle du prix de vente garanti.



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

## Conclusion basée sur la prise en compte de l'ensemble des aspects

En raison de son efficacité modeste, des incertitudes quant aux données d'efficacité à long terme et au regard des résultats économiques défavorables, les membres jugent que le remboursement du zilucoplan pour le traitement de la MGg chez les patients réfractaires aux thérapies conventionnelles ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable.

## Recommandation au ministre

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

# ÉVALUATION

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

## Description du médicament

Le zilucoplan est un peptide macrocyclique synthétique qui inhibe les effets de la protéine C5 du complément par un double mécanisme d'action. Il prévient la formation et l'activité cytolytique du complexe d'attaque membranaire (C5b-9, CAM) en inhibant le clivage de la protéine C5 en fractions C5a et C5b, et si du C5b est formé, en s'y liant, il empêche l'assemblage et l'activité ultérieurs du CAM. Il est indiqué « pour le traitement de la myasthénie grave généralisée (MGg) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH). Les patients ont continué de recevoir un traitement standard tout au long de l'essai déterminant ». Le zilucoplan s'administre à raison de 1 injection sous-cutanée (S.C.) quotidienne selon un schéma posologique basé sur le poids corporel.

## Contexte de l'évaluation

Il s'agit de la 1<sup>e</sup> évaluation de Zilbrysq<sup>MC</sup> par l'INESSS, réalisée dans le cadre d'un [processus d'évaluation harmonisé](#) entre l'INESSS, Santé Canada et l'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC).

Le fabricant demande l'inscription « en traitement d'appoint des patients adultes atteints de MGg réfractaire présentant des anticorps anti-RACH, c'est-à-dire chez qui les symptômes ne sont pas maîtrisés après :

- au moins 1 an de traitement à base d'au moins 2 des thérapies suivantes : prednisone, azathioprine, mycophénolate, cyclosporine, cyclophosphamide, méthotrexate, tacrolimus, autres corticostéroïdes ou autres immunosuppresseurs;
- ou



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

- des antécédents de traitement à base d'au moins 1 des thérapies susmentionnées pendant 1 an ou plus et nécessitant une plasmaphérèse régulière, l'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse ou sous-cutanée au moins tous les 3 mois au cours des 12 mois précédant le traitement par le zilucoplan. » Cette population correspond à la définition de celle considérée comme réfractaire dans l'essai examiné.

## Valeur thérapeutique

### Contexte de la maladie

La myasthénie grave (MG) est une maladie auto-immune chronique et rare causée par la présence d'auto-anticorps qui perturbent la transmission neuromusculaire et causent une faiblesse importante des muscles squelettiques. Cette faiblesse, qui peut être locale ou généralisée, affecte habituellement les muscles oculaires, bulbaires et proximaux, fluctue durant la journée ainsi que d'une journée à l'autre. Elle augmente à l'effort et les mouvements répétés causent une fatigue musculaire (Gilhus 2019). Selon des données ontariennes, l'incidence de la MG serait de 2,3 cas par 100 000 habitants et la prévalence, de 32 patients par 100 000 habitants (Breiner 2016).

Il s'agit d'une maladie hétérogène aux manifestations cliniques variables et qui comprend plusieurs formes. Ces dernières se distinguent notamment par la présence d'anticorps spécifiques et de caractéristiques cliniques telles que l'âge aux 1<sup>ers</sup> symptômes, la présence d'un thymome et l'atteinte oculaire (Dresser 2021, Gilhus 2016). Chez plus de 50 % des patients, les 1<sup>res</sup> manifestations de la maladie sont des troubles oculaires (diplopie, ptose). Dans les 2 ans suivant les 1<sup>ers</sup> symptômes, chez environ 15 % des patients, la faiblesse musculaire se limitera aux paupières et aux muscles oculaires : il s'agit de la forme oculaire de la maladie (Kerty 2014), qui correspond au stade I de la classification de la gravité de la maladie selon la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA, Jaretzki 2000). Cependant, chez la plupart des patients, la maladie progressera vers d'autres muscles du corps : elle devient généralisée. La forme généralisée de la MG, d'intensité variable, peut aussi affecter les muscles bulbaires, du cou et des membres, et est représentée par les stades II à V de la classification de la MGFA (Gilhus 2016, Jaretzki), où le niveau V indique une maladie grave nécessitant une intubation. La MGg peut être très invalidante et associée à une atteinte importante de la qualité de vie des patients, en raison d'une fatigabilité marquée, de troubles de déglutition et de mastication, et d'une atteinte oculomotrice gênante. Environ 85 % des personnes atteintes de la MG sont porteuses d'anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine (anti-RACH) (Lazaridis 2020) dont la recherche est effectuée au diagnostic. De plus, un thymome, associé à une maladie sévère, est présent chez 10 à 15 % des patients atteints (Evoli 2021).

L'approche thérapeutique dépend de la forme de MG, de la présence d'anticorps spécifiques, de sa sévérité (oculaire ou généralisée) et des caractéristiques des personnes atteintes. Les objectifs du traitement sont de réduire les symptômes et d'obtenir la rémission complète, avec le minimum d'effets indésirables possible (Sanders 2016). La diminution de la fréquence des crises myasthéniques et des hospitalisations, ainsi que la réduction des doses et du nombre de médicaments (corticostéroïdes ou immunosuppresseurs non stéroïdiens [ISNS]) dont les toxicités peuvent être importantes à long terme sont également recherchées. Chez les patients porteurs d'anticorps anti-RACH, les thérapies conventionnelles consistent en un traitement symptomatique visant à augmenter l'apport en acétylcholine (ACh) et en un traitement immunosuppresseur ayant pour but de diminuer l'affinité des anticorps pour les récepteurs d'ACh. Le traitement symptomatique inscrit sur les listes est un inhibiteur d'acétylcholinestérase (AChE) : la pyridostigmine. Elle soulage rapidement les symptômes en retardant la dégradation de l'ACh à la jonction neuromusculaire, mais est parfois insuffisante en présence de la forme généralisée et les effets cholinergiques limitent la titration de la dose. Les traitements immunosuppresseurs visent plutôt la rémission et incluent les corticostéroïdes (la prednisone) et les ISNS, particulièrement l'azathioprine et le mycophénolate mofétil (Gilhus 2019, Sanders). Le délai d'action des ISNS peut parfois être de plusieurs mois. Environ 15 % des patients sont dits réfractaires aux thérapies conventionnelles (Engel-Nitz 2018, Rath 2020, Silvestri 2014). Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur les critères définissant les patients réfractaires, ceux-ci impliquent généralement que la maladie ne peut être contrôlée malgré une thérapie conventionnelle combinant la pyridostigmine, 1 ISNS et 1 corticostéroïde oral pris en continu.



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

En cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à ces traitements, différentes options sont possibles en ajout aux thérapies conventionnelles. Les immunoglobulines peuvent être utilisées en cas d'exacerbation sévère, en raison de leur rapidité d'action, ou comme traitement de maintien. Toutefois, l'accès restreint et les perturbations concernant l'approvisionnement limitent le recours aux immunoglobulines en tant que traitement de maintien ([INESSS 2025](#)). La thérapie plasmatique (plasmaphérèse) peut aussi être utilisée en cas d'exacerbation sévère, mais cette option n'est pas offerte dans tous les centres hospitaliers. La thymectomie peut être recommandée en cas de thymome chez des patients atteints de MGg ou chez ceux qui sont plus jeunes, lorsque les symptômes persistent. La valeur thérapeutique de l'éculizumab (Soliris<sup>MC</sup>) ([INESSS 2022](#)) et du ravulizumab (Ultomiris<sup>MC</sup>) ([INESSS 2023](#)) n'a pas été reconnue par l'INESSS. De plus, l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique de l'efgartigimod alfa (Vyvgart<sup>MC</sup>) ([INESSS 2023](#)) chez les patients ayant un contrôle inadéquat de la maladie malgré l'utilisation de la thérapie conventionnelle, mais ce traitement n'est toutefois pas inscrit sur les listes des médicaments puisque le ministre a sursis à sa décision. De plus, les cliniciens consultés mentionnent utiliser parfois le rituximab chez certains patients porteurs d'anticorps anti-RACH malgré l'absence de preuve robuste de son efficacité chez cette population. Le rituximab n'a pas d'avis de conformité de Santé Canada pour le traitement de cette maladie et n'a jamais été évalué par l'INESSS pour cette indication. Ces médicaments sont réservés en dernier recours et dans des conditions particulières; ils peuvent être obtenus par la mesure du patient d'exception.

### **Besoin de santé**

Il n'existe pas de traitement curatif pour la MGg, maladie qui peut être hautement invalidante. Bien que plusieurs traitements non spécifiques inscrits sur les listes soient utilisés en pratique clinique afin d'améliorer les symptômes de la maladie, ils ne sont pas toujours efficaces, leur délai d'action peut être de plusieurs mois, leur durée d'action est variable et ils sont associés à des effets indésirables importants. De plus, environ 15 % des patients n'y répondraient pas. En conséquence, il existe un besoin concernant des traitements additionnels plus efficaces, agissant plus rapidement, plus sécuritaires que les options thérapeutiques offertes et permettant d'en réduire les doses et, par le fait même, la toxicité. Ces thérapies devraient également diminuer la gravité de la maladie, atténuer les symptômes, améliorer la fonctionnalité, l'autonomie et la qualité de vie des sujets atteints, et prévenir les crises myasthéniques. Finalement, le traitement s'échelonnant sur plusieurs années, il importe que celui-ci ait un profil d'innocuité acceptable à long terme.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude RAISE (Howard 2023) est retenue pour l'évaluation. Les données à plus long terme de l'essai de prolongation RAISE-XT (Howard 2024a, complétée par les données d'Hewamadduma 2024 et d'Howard 2024b) ont aussi été considérées. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau (MAenR) non publiée et soumise par le fabricant.

### **Étude RAISE**

#### Devis, but et population

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du zilucoplan par rapport à un placebo, tous 2 en ajout aux thérapies conventionnelles, chez des patients adultes atteints de MGg. Pour être inclus, les patients devaient avoir un diagnostic de MGg de classe II à IV, selon la MGFA et être porteurs d'anticorps dirigés contre les récepteurs de l'ACh. Ils devaient également avoir obtenu un score d'au moins 6 points sur l'échelle *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* (MG-ADL) et un score d'au moins 12 points sur l'échelle *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG) avec au moins 4 items ayant un score de 2 points ou plus. L'utilisation de thérapies conventionnelles n'était pas exigée, mais le cas échéant, les doses de corticostéroïdes et d'ISNS ne devaient pas avoir été modifiées durant les 30 jours précédant l'essai ni l'être durant celui-ci. Les patients devaient avoir été vaccinés contre *Neisseria meningitidis* au moins 14 jours avant l'essai.

Les patients porteurs d'anticorps dirigés contre les récepteurs MuSK n'étaient pas admissibles. Étaient aussi exclus les patients ayant fait l'essai du rituximab ou ayant subi une thymectomie dans les 12 mois précédant l'essai, ainsi que ceux ayant eu recours aux immunoglobulines ou à la thérapie plasmatique durant les 4 semaines précédant 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).

### Répartition, stratification et traitements

Les patients ont été répartis pour recevoir par voie sous-cutanée 1 dose quotidienne de zilucoplan ou un placebo pendant 12 semaines. Concernant le zilucoplan, les patients recevaient 1 des 3 doses fixes ci-dessous, déterminée selon leur poids corporel avant l'étude :

- Pour les personnes de  $\geq 43$  kg à  $< 56$  kg : 16,6 mg 1 fois par jour;
- Pour les personnes de  $\geq 56$  kg à  $< 77$  kg : 23,0 mg 1 fois par jour;
- Pour les personnes de  $\geq 77$  kg à 150 kg : 32,4 mg 1 fois par jour.

La répartition aléatoire a été effectuée avec stratification tenant compte de la valeur initiale du score MG-ADL ( $\leq 9$  ou  $\geq 10$ ), de la valeur initiale du score QMG ( $\leq 17$  ou  $\geq 18$ ) et de la région géographique (Europe, Japon ou Amérique du Nord).

L'utilisation d'une thérapie de secours (immunoglobulines ou thérapie plasmatique) était autorisée à la discrétion de l'investigateur en cas de détérioration clinique majeure ou de risque de crise myasthénique.

### Paramètres d'évaluation et plan statistique

Le paramètre d'évaluation principal est la variation du score total MG-ADL à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale. Une méthode hiérarchisée a été utilisée afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha) selon un seuil bilatéral de 5 % pour le paramètre principal ainsi que pour les nombreux paramètres secondaires, tous mesurés à 12 semaines, et subdivisés en 2 familles. Si la différence d'efficacité entre le zilucoplan et le placebo s'avérait statistiquement significative pour le paramètre d'évaluation principal, les paramètres secondaires étaient testés selon une approche de *gatekeeping* parallèle, avec une procédure séquentielle hiérarchique différente pour chaque famille de paramètres secondaires.

- Les paramètres secondaires de la famille 1 étaient analysés à l'aide d'une procédure de test à séquence fixe, dans l'ordre hiérarchique suivant :
  - Variation par rapport à la valeur initiale du score total QMG;
  - Variation par rapport à la valeur initiale du score total *Myasthenia Gravis Composite* (MGC);
  - Variation par rapport à la valeur initiale du score total *Myasthenia Gravis Quality of life 15-item scale – Revised* (MG-QOL15r).
- Si la différence d'efficacité entre le zilucoplan et le placebo s'avérait statistiquement significative pour tous les paramètres de la famille 1, la procédure de Holm était utilisée pour tester les 4 paramètres de la famille 2 :
  - Le temps écoulé avant l'administration d'un traitement de secours;
  - Proportion de patients ayant obtenu une expression minimale des symptômes (soit un score total MG-ADL de 0 ou 1);
  - Proportion de patients ayant obtenu une réduction  $\geq 3$  points du score total MG-ADL;
  - Proportion de patients ayant obtenu une réduction  $\geq 5$  points du score total QMG.

La procédure débute avec le paramètre ayant obtenu la plus petite valeur de p et est comparée au seuil de signification prédéfini de 0,0125. La procédure se poursuit selon l'ordre ascendant des valeurs de p et selon les seuils de signification prédéfinis de 0,017, de 0,025 et de 0,05, respectivement. La procédure était interrompue en présence d'un résultat non significatif.

Les principaux résultats, obtenus dans les populations en intention de traiter modifiée (ITTm) ainsi que dans le sous-groupe de patients réfractaires aux thérapies conventionnelles (aussi appelée population réfractaire), après 12 semaines, sont présentés dans le tableau suivant. La population réfractaire correspond à celle visée par la demande du fabricant.



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

## Principaux résultats d'efficacité de l'étude RAISE (Howard 2023, HAS 2024, données non publiées)

Paramètre d'évaluation Résultats à la semaine 12	Population totale		Population réfractaire <sup>a</sup>	
	Zilucoplan (n = 86)	Placebo (n = 88)	Zilucoplan (n = 44)	Placebo (n = 44)
Variation du score total MG-ADL <sup>b,c</sup> Différence (IC95 %); valeur p	-4,39 -2,09 (-3,24 à -0,95); p = 0,0004	-2,30 -2,09 (-3,24 à -0,95); p = 0,0004	-4,89 -3,11 (-4,69 à -1,52)	-2,26 -3,11 (-4,69 à -1,52)
<b>PARAMÈTRES SECONDAIRES (FAMILLE 1)</b>				
Variation du score total QMG <sup>b,d</sup> Différence (IC95 %); valeur p	-6,19 -2,94 (-4,39 à -1,49); p < 0,0001	-3,25 -2,94 (-4,39 à -1,49); p < 0,0001	-6,08 -3,32 (-5,42 à -1,23)	-2,76 -3,32 (-5,42 à -1,23)
Variation du score total MGC <sup>b,e</sup> Différence (IC95 %); valeur p	-8,62 -3,20 (-5,24 à -1,16); p = 0,0023	-5,42 -3,20 (-5,24 à -1,16); p = 0,0023	-7,85 -3,68 (-6,65 à -0,72)	-4,17 -3,68 (-6,65 à -0,72)
Variation du score MG-QOL15r <sup>b,f</sup> Différence (IC95 %); valeur p	-5,65 -2,49 (-4,45 à -0,54); p = 0,013	-3,16 -2,49 (-4,45 à -0,54); p = 0,013	-5,63 -3,28 (-5,89 à -0,67)	-2,36 -3,28 (-5,89 à -0,67)
<b>PARAMÈTRES SECONDAIRES (FAMILLE 2)</b>				
Réduction ≥ 3 points du score total MG-ADL <sup>c,g</sup> RC (IC95 %); valeur p	73 % 3,18 (1,66 à 6,10); p = 0,0005 <sup>i</sup>	46 % 3,18 (1,66 à 6,10); p = 0,0005 <sup>i</sup>	75 %	41 %
Réduction ≥ 5 points du score total QMG <sup>d,g</sup> RC (IC95 %); valeur p	58 % 2,87 (1,52 à 5,40); p = 0,0012 <sup>j</sup>	33 % 2,87 (1,52 à 5,40); p = 0,0012 <sup>j</sup>	56 %	27 %
Expression minimale des symptômes <sup>g,h</sup> RC (IC95 %); valeur p	14 % 2,61 (0,87 à 7,86); p = 0,089 <sup>k</sup>	6 % 2,61 (0,87 à 7,86); p = 0,089 <sup>k</sup>	16 %	2 %

HAS : Haute Autorité de Santé; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; MG-ADL : *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*; MGC : *Myasthenia Gravis Composite*; MG-QOL15r : *Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale – Revised*; QMG : *Quantitative Myasthenia Gravis*; RC : Rapport de cotes.

- a Patients ayant reçu pendant au moins 1 an au moins 2 traitements immunosuppresseurs ou au moins 1 traitement immunosuppresseur avec l'utilisation chronique (tous les 3 mois) d'échanges plasmatiques ou d'immunoglobulines par voie intraveineuse ou sous-cutanée pendant au moins 12 mois durant l'année précédant l'étude. Résultats tirés du rapport de la HAS et des données non publiées (rapport d'essai clinique et résumé clinique) fournies par le fabricant. Il s'agit d'une analyse de sous-groupe exploratoire.
- b Le résultat correspond à la variation moyenne par rapport à la valeur initiale selon la méthode des moindres carrés. Les paramètres principal et secondaires (Famille 1) sont analysés au seuil de signification de 0,05 selon la séquence hiérarchisée suivante : variation du score total QMG, variation du score total MGC et variation du score MG-QoL15r.
- c Le MG-ADL est une échelle validée de 8 items qui évalue les symptômes de myasthénie grave et leur impact sur la fonctionnalité des patients, notamment sur le système respiratoire, les yeux et les membres. Chaque item a un score de 0 (normal) à 3 (sévère), et le score total oscille de 0 à 24 (plus le score est élevé, plus l'atteinte est importante). Une réduction de 2 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative (Muppidi 2011).
- d Le QMG est une échelle validée de 13 items évaluant la gravité de la maladie au niveau oculaire, facial, bulbaire, axial, respiratoire et de la motricité globale. Chaque item a un score de 0 (normal) à 3 (sévère), et le résultat total oscille entre 0 et 39 points. Plus le score est élevé, plus l'atteinte est importante. Une réduction de 3 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative (Katzberg 2014).
- e Le MGC est un questionnaire comportant 10 items évaluant la réponse au traitement, en lien avec le statut clinique (trouble fonctionnel et faiblesse musculaire). Le score total varie de 0 à 50 points. Plus le score est élevé, plus la sévérité des troubles est importante. Une réduction de 3 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative (Benatar 2012).
- f Le MG-QOL15r est un questionnaire de qualité de vie lié à la myasthénie grave, comportant 15 items. Le score total oscille de 0 à 60. Plus le score est élevé, pire est la qualité de vie. Le seuil de signification clinique est inconnu.
- g Pour être déclarés répondants, les patients ne devaient pas avoir reçu de traitement de secours.
- h L'expression minimale des symptômes est définie par un score total MG-ADL de 0 ou 1.
- i Le résultat obtenu est statistiquement significatif au seuil de signification prédéfini de 0,0125.
- j Le résultat obtenu est statistiquement significatif au seuil de signification prédéfini de 0,017.
- k Le résultat obtenu n'est pas statistiquement significatif au seuil de signification prédéfini de 0,025.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Toutefois, les résultats concernant la population réfractaire sont issus d'analyses exploratoires.
- Les risques de biais de sélection, de détection et d'attrition sont considérés comme faibles.
- Le calcul de la taille de l'échantillon, effectué au préalable, est justifié, mais un nouveau calcul a été effectué pour tenir compte de l'augmentation de la variabilité du paramètre d'évaluation principal et du contexte pandémique SARS-CoV-2. Cet amendement ayant été apporté avant la levée de l'insu, il ne compromet pas l'intégrité de l'essai RAISE. L'étude comporte un nombre suffisant de participants selon les calculs effectués et la rareté 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).

- La stratification est effectuée selon des éléments jugés pertinents, les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes, à l'exception de la proportion de patients ayant subi une thymectomie, qui est plus élevée dans le groupe zilucoplan (52 % contre 42 %). Cependant, considérant que ces interventions ont eu lieu plus de 12 mois avant l'étude et que le temps écoulé auparavant est inconnu, il est difficile de se prononcer sur l'impact de cette différence sachant que les effets bénéfiques d'une thymectomie semblent se maintenir jusqu'à 5 ans après l'intervention (Wolfe 2019). Toutefois, l'INESSS déplore que l'exposition aux traitements antérieurs n'ait pas été considérée parmi les facteurs de stratification.
- Peu de participants ont été perdus au suivi.
- Bien que des déviations importantes du protocole soient survenues chez un pourcentage élevé de patients, le nombre et la nature de ces déviations sont essentiellement les mêmes dans chaque groupe. Plusieurs d'entre elles, impliquant l'utilisation d'une thérapie de secours, ont été considérées comme étant un échec du traitement et les données des patients concernés ont par la suite été remplacées par la pire observation (*WOCF, Worst observation carried forward*), ce qui est jugé adéquat. Quant aux autres déviations, des analyses de sensibilité ont montré qu'elles étaient peu susceptibles d'influencer les résultats.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé adéquat. Le score MG-ADL est obtenu à partir d'un questionnaire destiné au patient et portant sur les symptômes de la maladie et leur impact sur les activités quotidiennes. En dépit de sa nature subjective, il s'agit d'un paramètre d'évaluation reconnu et validé, utilisé dans d'autres essais portant notamment sur l'utilisation d'inhibiteurs du complément pour le traitement de la MGg et dans la pratique, selon les cliniciens consultés.
- Des paramètres d'évaluation secondaires pertinents permettent d'évaluer l'effet des traitements sur la gravité de la maladie (QMG et MGC) ainsi que sur la qualité de vie (MG-QOL15r). Le choix de seuils de réponse clinique prédéterminés au protocole de l'étude, d'au moins 3 points (score MG-ADL) et 5 points (score QMG), est jugé conservateur, considérant leurs seuils de pertinence clinique respectifs de 2 et 3 points (Katzberg 2014, Muppidi 2012, Muppidi 2022).
- Le plan d'analyse statistique est bien décrit et approprié, avec une puissance adéquate pour l'évaluation des paramètres d'évaluation d'intérêt. L'analyse statistique des paramètres d'évaluation primaire et secondaires clés porte sur la population en ITTm. Des analyses supplémentaires ont été effectuées sur la population *per protocol* (PP), qui inclut tous les patients de la population en ITTm ayant terminé les 12 semaines de traitement et pour qui l'évaluation du paramètre primaire n'est pas affectée par une déviation importante du protocole.
- La durée du suivi est adéquate pour l'évaluation du paramètre principal. Elle demeure toutefois moindre que celle de 26 semaines des autres études cliniques récemment évaluées par l'INESSS (ADAPT [Howard 2021], CHAMPION-MG [Vu 2022], REGAIN [Howard 2017]). De plus, elle est insuffisante pour évaluer l'innocuité et l'effet du traitement sur la prévention des crises myasthéniques, ou pour démontrer le maintien du bénéfice sur les symptômes chroniques ainsi que sur la fonctionnalité et la qualité de vie des personnes atteintes à long terme.
- La réduction du nombre d'agents ou de la dose des ISNS et des corticostéroïdes est souhaitée par les cliniciens et les patients. Toutefois, le protocole empêchait les modifications de la thérapie conventionnelle en cours d'étude. En conséquence, l'effet du zilucoplan sur ce paramètre d'intérêt n'a pu être évalué. De plus, l'effet du zilucoplan sur les hospitalisations n'a pas été étudié.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats et les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Pour la population en ITT, l'âge moyen des patients était de 53 ans et ils avaient reçu leur diagnostic depuis 9,2 ans en moyenne. Ils étaient pour la plupart de sexe féminin (60 %) et décrits comme étant caucasiens (74 %). Selon la classification MGFA, ils présentaient une faiblesse musculaire légère (28 % de classe II) ou modérée (67 % de classe III), avec des valeurs initiales moyennes de 10,6 et de 19,1 points pour les scores MG-ADL et QMG, respectivement. De plus, 33 % des patients avaient déjà subi une crise myasthénique.
- À l'inclusion, il n'y avait pas d'exigence particulière quant à l'utilisation des thérapies conventionnelles, mais leur dose devait être stable depuis au moins 1 mois. La proportion de patients des groupes zilucoplan et placebo recevant un inhibiteur de l'acétylcholinestérase était respectivement de 86 et 83 %; pour les corticostéroïdes, elle était respectivement de 69 et 58 % et pour les utilisateurs d'azathioprine ou de mycophénolate mofétil, elle était



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

respectivement de 35 et 40 %. En outre, 14 et 17 % des patients des groupes zilucoplan et placebo utilisaient la cyclosporine, le méthotrexate ou le tacrolimus, soit des ISNS qui, selon les cliniciens consultés, sont peu utilisés au Québec pour le traitement de cette maladie.

- De l'avis des cliniciens consultés, la population étudiée est somme toute représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie. Toutefois, ceux-ci déplorent que la dose moyenne de corticostéroïdes reçue par les participants ne soit pas précisée.
- Le choix du placebo comme comparateur est acceptable, puisque les traitements sont administrés en ajout aux thérapies conventionnelles, qu'une comparaison avec les immunoglobulines aurait été difficilement réalisable compte tenu de la rareté de cette ressource et que les médicaments utilisés au Québec dans la population réfractaire ne figurent pas sur les listes des médicaments.
- La moitié de la population à l'étude (51 % dans le groupe zilucoplan et 50 % dans le groupe placebo) était considérée comme étant réfractaire aux thérapies conventionnelles selon la définition du protocole. Selon cette définition, les patients réfractaires devaient avoir reçu pendant au moins 1 an :
  - au moins 2 traitements immunosuppresseurs (prednisone, azathioprine, mycophénolate, cyclosporine, cyclophosphamide, méthotrexate, tacrolimus, rituximab, éculizumab, ou autres corticostéroïdes) ou
  - au moins 1 traitement immunosuppresseur avec utilisation chronique (tous les 3 mois) d'échanges plasmatiques ou d'immunoglobulines par voie intraveineuse ou sous-cutanée durant l'année précédant l'étude.
- Considérant l'ensemble des thérapies antérieures recensées pour la population totale et particulièrement la forte proportion de patients ayant déjà fait l'essai d'immunoglobulines (64 %) ou de thérapie plasmatique (34 %), les cliniciens consultés jugent que l'ensemble de la population à l'étude est réfractaire aux thérapies conventionnelles, même sans nécessairement remplir le critère établi dans l'étude.

#### Efficacité et qualité de vie

Les résultats après 12 semaines montrent que le zilucoplan est plus efficace qu'un placebo pour réduire le score total MG-ADL. La différence moyenne des moindres carrés du score total MG-ADL entre les 2 groupes est de -2,09 points. Ce résultat est à la fois statistiquement et cliniquement significatif, bien que modeste, puisqu'il dépasse de peu le seuil de pertinence clinique de 2 points (Muppidi 2012, Muppidi 2022). Les résultats de plusieurs analyses de sensibilité (dont l'une portant sur la population *per protocol*) concordent avec ceux de l'analyse primaire, ce qui confirme la robustesse du résultat obtenu. De plus, les résultats d'une analyse exploratoire montrent que le délai d'action du médicament est très court, avec une diminution du score MG-ADL qui se démarque des résultats du placebo dès la 2<sup>e</sup> semaine. En outre, une différence de 27 % en faveur du zilucoplan est observée pour la proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 3 points du score total MG-ADL. La réponse cible retenue pour ce paramètre est pertinente et supérieure au seuil de signification clinique de ce paramètre.

Des résultats statistiquement significatifs sont aussi observés pour plusieurs autres paramètres d'évaluation secondaires. Cependant, pour le score QMG, la différence d'efficacité entre les groupes n'atteint pas le seuil de pertinence clinique, qui est de 3 points. En revanche, une différence de 25 % en faveur du zilucoplan est observée pour la proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 5 points du score total QMG. Cette réponse cible est pertinente, puisqu'elle est supérieure au seuil de signification clinique de ce paramètre. Pour le score MGC, la différence d'efficacité entre les groupes est cliniquement significative, puisqu'elle est supérieure au seuil de pertinence clinique de 3 points (Benatar 2012). Quant au score MG-QOL15r, la signification clinique de la différence d'efficacité entre les groupes est incertaine, puisqu'aucune différence minimale cliniquement significative n'a été recensée dans la littérature.

Durant l'essai de 12 semaines, 5 % (n = 4) des patients du groupe zilucoplan et 12 % (n = 10) des patients du groupe placebo ont reçu un traitement de secours. En raison du faible nombre d'observations, 1 des paramètres secondaires de la famille 2, soit le temps écoulé avant l'administration d'un traitement de secours, n'a pu être calculé.

Par ailleurs, plusieurs analyses de sous-groupe étaient prévues afin d'évaluer l'impact des caractéristiques initiales des patients (notamment, l'âge, le sexe, la race, la région, la classification de la MGFA et les scores MG-ADL et QMG à



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

l'inclusion) sur l'effet des traitements. Bien que ces résultats soient de nature descriptive, ils révèlent que l'effet du zilucoplan demeure constant et comparable à celui de l'analyse principale.

Des analyses planifiées ont été menées chez les patients considérés comme étant réfractaires au traitement selon le critère prévu au protocole. Les résultats de ces analyses exploratoires appuient les résultats obtenus pour la population totale, d'autant plus que chez les patients réfractaires au traitement, la différence d'efficacité entre les groupes zilucoplan et placebo semble plus marquée et, dans le cas des scores MG-ADL, QMG et MGC, est supérieure au seuil de signification clinique.

En dépit de la supériorité manifeste du zilucoplan, l'état des patients du groupe placebo s'est amélioré durant les 12 semaines de suivi, puisque des réductions cliniquement significatives des scores totaux MG-ADL, QMG et MGC ont été observées. Ces améliorations pourraient s'expliquer par les fluctuations naturelles de la maladie ainsi que par la nature subjective du score MG-ADL et, dans une moindre part, du score MGC. Ces scores pourraient être sensibles aux biais positifs associés à la participation à un essai clinique.

### Innocuité

En ce qui a trait à l'innocuité, les résultats après 12 semaines de traitement portent à croire que le zilucoplan est aussi bien toléré que le placebo. La proportion de patients ayant rapporté au moins 1 effet indésirable dans le groupe zilucoplan est de 77 % comparativement à 70 % dans le groupe placebo. La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée; moins de la moitié étaient liés au traitement (33 % contre 25 %) ou d'intensité grave (12 % contre 13 %) et peu ont conduit à l'arrêt du traitement (5 % contre 2 %). On rapporte 1 décès dans chaque groupe, mais les investigateurs ont jugé que ceux-ci n'étaient pas liés aux traitements à l'étude. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans le groupe zilucoplan étaient les réactions au site d'injection (ecchymoses au site d'injection [16 %] et douleur au site d'injection [9 %]), les céphalées (15 %) et la diarrhée (10 %). De plus, on ne rapporte parmi les groupes aucune crise myasthénique, aucune infection à méningocoques ni autre infection impliquant des organismes du genre *Neisseria*.

### **Résultats intermédiaires de l'étude de prolongation RAISE-XT**

Les 166 patients ayant terminé l'essai RAISE pouvaient s'intégrer dans l'essai RAISE-XT (Howard 2024a), étude de prolongation à devis ouvert au cours de laquelle tous les participants recevaient le zilucoplan pour une durée totale attendue de 144 semaines, y compris l'essai comparatif de 12 semaines. Les 34 patients issus de l'étude MG0009 (Howard 2020), essai nord-américain multicentrique de phase II, à répartition aléatoire et à double insu de 12 semaines comparant 2 posologies de zilucoplan à un placebo étaient également admissibles pour un total de 200 participants. L'essai RAISE-XT a pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme du zilucoplan, en ajout aux thérapies conventionnelles, pour lesquelles il était désormais possible de modifier les agents utilisés et leur posologie.

En plus des éléments soulevés précédemment quant à la validité de l'étude principale et l'interprétation des résultats obtenus, le devis ouvert et l'absence de traitement comparateur limitent l'interprétation des résultats et entraînent un risque de biais de détection, notamment pour les résultats portant sur les paramètres subjectifs tels que le score total MG-ADL et le score de qualité de vie MG-QOL15r. L'analyse des caractéristiques initiales des patients des essais RAISE et MG0009 révèle un déséquilibre entre les essais (âge, poids, scores initiaux de MG-ADL, QMG, MGC et MG-QOL15r et classe MGFA). De plus, la durée de traitement des patients de l'essai MG0009 avant leur inclusion dans l'essai RAISE-XT est incertaine. Toutefois, puisqu'il ne s'agit que d'un petit nombre de patients, les cliniciens consultés jugent que les différences entre les populations auront un effet négligeable.

### Innocuité

Durant la période de prolongation allant jusqu'à la semaine 60, 94 % des patients ont rapporté au moins 1 effet indésirable. Plus de 1/3 de ces effets indésirables étaient attribuables au traitement (34 %) ou d'intensité grave (29 %). De plus, 9 % des patients ont rapporté un effet indésirable ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement, parmi lesquels 4 décès. Aucun de ces derniers n'a été jugé attribuable au traitement. Les effets indésirables le plus fréquemment



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

rapportés étaient la détérioration de la maladie (26 %), les infections à COVID-19 (25 %), les céphalées (18 %), la diarrhée (15 %) et les nasopharyngites (15 %). On ne rapporte aucune crise myasthénique, aucune infection à méningocoques ni infection à *Nesseria* sp. (Howard 2024a) Durant la période allant jusqu'à la semaine 96, on ne rapporte aucun nouveau décès (Howard 2024b), mais 2 cas de crise myasthénique. De nouveaux effets indésirables ont été rapportés durant la phase de prolongation ouverte, soit des manifestations pancréatiques et des cas de morphee, chacun dans une proportion de 5 % (UCB Canada Inc 2024, Veteran Affairs 2024).

### Efficacité

Les résultats à 60 semaines suggèrent un maintien de la réponse selon les scores MG-ADL, QMG, MGC et MG-QOL15r chez les patients traités par le zilucoplan. Les patients initialement affectés au placebo et qui ont commencé le zilucoplan durant cette phase présentent après 12 semaines (soit à la semaine 24) une variation moyenne de -3,69, -5,70 et -6,42 points sur les échelles MG-ADL, QMG et MGC, respectivement, soit des résultats supérieurs aux seuils de pertinence clinique. Une réduction moyenne de -6,20 points sur l'échelle MG-QOL15r est aussi observée. Ces résultats, cumulés à ceux de la phase comparative, font qu'à la semaine 24, une réponse d'ampleur comparable est observée dans chaque groupe (Howard 2024a). Ces diminutions semblent se maintenir jusqu'à 96 semaines (Howard 2024b) et les résultats observés dans la population réfractaire aux thérapies conventionnelles vont dans le même sens que ceux observés dans la population totale. Puisqu'aucun plan statistique n'était planifié pour la phase de prolongation, les données d'efficacité à long terme sont présentées de manière descriptive et il est difficile d'en tirer des conclusions.

Chez les patients utilisant au départ des corticostéroïdes, une réduction de la dose est observée durant la phase de prolongation RAISE-XT. Parmi les utilisateurs de corticostéroïdes ayant observé le suivi de 120 semaines (54 patients), 33 patients (61,1 %) ont pu réduire leur dose ou cesser l'usage des corticostéroïdes. La dose moyenne quotidienne de prednisone (ou son équivalent) utilisée à 120 semaines était de 7,5 mg, par rapport à 1 dose de départ moyenne de 23,0 mg, pour une différence de -15,5 mg. Cependant sur une population totale de 86 patients ayant observé le suivi de 120 semaines, 8 patients (9,3 %) ont dû commencer un traitement par corticostéroïdes ou augmenter leur dose. Il n'y avait pas de différence significative entre les taux d'infection observés chez les patients qui ont réduit leur dose de corticostéroïdes et chez ceux des patients qui ne l'ont pas fait (Hewamadduma 2024). Faute de comparateur dans la phase de prolongation et considérant la nature fluctuante des symptômes, il n'est pas possible de déterminer si les modifications de la corticothérapie peuvent être imputées au zilucoplan.

### **Comparaison indirecte**

Les immunoglobulines, utilisées en cas d'échec des thérapies conventionnelles ou bien d'intolérance ou de contre-indication à celles-ci, demeurent la seule option actuellement prise en charge par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) dans ce contexte et représentent un comparateur d'intérêt pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du zilucoplan pour le traitement de la MGg. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une MAenR non publiée. Celle-ci s'appuyait sur une revue systématique ayant pour objectif de recueillir des données d'efficacité et d'innocuité concernant diverses interventions pharmacologiques ou non, utilisées pour le traitement et la prise en charge de la MGg. Cette revue systématique a permis de relever 37 études à répartition aléatoire, dont 12 ont été retenues pour la MAenR. Ces 12 essais comparaient 1 ou plusieurs doses d'une même intervention à un placebo. Pour les interventions d'intérêt déterminées par l'INESSS, les données sur le zilucoplan proviennent des essais RAISE et MG0009, et pour les immunoglobulines, de l'essai de Wolfe (2002). L'efgartigimod alfa, dont la valeur thérapeutique a été reconnue mais qui n'est pas encore inscrit sur les listes, a aussi été considéré. Les données proviennent de l'essai ADAPT (Howard 2021) et de celui d'Howard (2019, NCT02965573). Les paramètres d'évaluation retenus sont la variation par rapport à la valeur initiale du score total MG-ADL et la proportion de patients ayant obtenu une réduction de  $\geq 3$  points du score total MG-ADL. L'innocuité et la qualité de vie n'ont pas été considérées.

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

- La revue systématique soutenant la MAenR a été réalisée en utilisant une stratégie de repérage structurée et bien détaillée. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés. Des efforts ont été faits pour minimiser les éventuels biais au cours des processus de sélection des études et de l'extraction de leurs données.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 risque de biais des études individuelles a été évalué avec l’outil recommandé par le National Institute for Health and Care excellence (NICE 2022) et il a été jugé faible pour la majorité d’entre elles.
- La MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne et les auteurs ont privilégié des distributions a priori vagues, comme recommandé par le NICE (Dias 2014).
- Il s’agit d’une analyse ancree avec le placebo comme comparateur commun. Puisque la majorité des réseaux sont constitués des résultats d’une seule étude, l’hétérogénéité n’a pas été estimée et les auteurs ont utilisé un modèle à effets fixes basé sur la méthode Monte-Carlo par chaînes de Markov (MCMC). Toutefois, en l’absence de protocole, aucune approche statistique n’était prédéfinie et la plupart des modificateurs d’effet n’ont pas été considérés.
- Bien que les différences entre les caractéristiques et les populations des études soient globalement abordées, les auteurs ne semblent pas avoir évalué la présence différentielle de modificateurs d’effets potentiels. Par conséquent, la plausibilité de l’hypothèse de transitivité ne peut être vérifiée.
- Les études portant sur le zilucoplan (MG0009 et RAISE) ou l’efgartigimod alfa (Howard 2019 et ADAPT) sont de bonne qualité méthodologique, soit des essais de phase II ou III, à double insu, à répartition aléatoire et contre placebo. Le risque de biais associé à ces études est faible. Le recrutement des patients s’est déroulé à une période similaire, l’intensité de la maladie est évaluée à partir de la même échelle de classification (MGFA) et les caractéristiques de base des patients sont présentées de façon détaillée.
- L’essai de phase II portant sur l’utilisation des immunoglobulines intraveineuses (IVIg) (Wolfe), bien qu’étant de devis similaire à celui des précédents (à double insu, à répartition aléatoire et contre placebo), a été réalisé il y a plus de 20 ans et utilise une échelle de classification de la maladie différente. En plus de ne pas être représentatif de la pratique clinique courante, la méthodologie de l’étude et les caractéristiques des patients sont peu explicites. L’étude ne présente aucune information concernant le genre et l’origine ethnique des patients, ainsi que la durée de la maladie.
- L’analyse des données disponibles révèle un déséquilibre entre les essais quant aux caractéristiques initiales des patients, dont l’intensité de la maladie selon la classification MGFA, sa durée, les scores moyens MG-ADL, QMG, MGC et MG-QoL15 avant le traitement ainsi que l’âge moyen des participants, leur origine ethnique, le pourcentage d’hommes et la présence d’anticorps anti-RACh.
- D’autres caractéristiques susceptibles d’influencer l’effet des traitements ne sont pas présentées. Il s’agit notamment : du pourcentage de participants ayant eu une thymectomie avant le traitement, du pourcentage de participants ayant antérieurement fait l’essai d’une ou plusieurs thérapies conventionnelles (inhibiteur de l’acétylcholinestérase, corticostéroïdes, immunosuppresseurs, immunoglobulines, thérapie plasmatisque) ainsi que de la durée de ces essais et du poids corporel des patients.
- Les exigences concernant l’utilisation des thérapies conventionnelles au moment de l’admission différaient selon les études. La proportion de patients utilisant de façon concomitante 1 ou plusieurs thérapies conventionnelles (inhibiteur de l’acétylcholinestérase, corticostéroïdes, ISNS) ainsi que la dose employée ne sont pas présentées.
- La définition de la réponse au traitement n’était pas la même dans l’ensemble du réseau. De plus, les moments de mesure des résultats variaient de 4 à 12 semaines selon les études. Pour pallier cette différence, certaines analyses intègrent des données modélisées.
- Une variation importante de la réponse au placebo est observée entre les études.
- L’hypothèse de cohérence n’a pas été évaluée formellement, car le réseau ne comptait qu’une seule boucle fermée composée de preuves directes et indirectes. Cependant, les données directes proviennent d’une étude portant sur une intervention non pertinente pour cette évaluation.
- Plusieurs paramètres d’intérêt n’ont pas été évalués, notamment l’effet des traitements sur la gravité de la maladie (scores QMG et MGC), sur la qualité de vie (score MGQoL-15) ainsi que sur l’incidence d’effets indésirables.

Bien que la méthodologie relative à la revue systématique soutenant la MAenR soit acceptable, les résultats de cette dernière sont à risque élevé de biais en raison de :

- la variation des caractéristiques des participants, des interventions, y compris le placebo, et des paramètres d’intérêt à travers les études incluses;



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l’INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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'absence de prise en considération de ces variations dans l'estimation des effets évalués;
  - l'absence de prise en considération des incertitudes relatives à la qualité méthodologique des études incluses.
- La direction du risque de biais élevé est indéterminée en raison de leurs multiples sources. En conséquence, les résultats de cette MAenR ne sont pas retenus.

### **Caractéristiques du médicament**

Le zilucoplan est offert sous forme de seringue préremplie à usage unique, munie d'un dispositif protecteur avec aiguille rétractable. Le patient reçoit 1 des 3 teneurs, déterminées selon son poids corporel et se distinguant par des dispositifs de couleurs différentes. Le zilucoplan s'administre à dose fixe, en 1 injection sous-cutanée quotidienne à l'abdomen, sur l'avant des cuisses ou la partie supérieure des bras. L'administration devrait avoir lieu à peu près à la même heure chaque jour. Parmi les éléments susceptibles de favoriser l'acceptabilité du zilucoplan, notons son début d'action rapide et les injections sous-cutanées que le patient peut effectuer sans aide ni sans qu'elles interfèrent avec ses activités de la vie quotidienne.

### **Perspective du patient**

Au cours de l'évaluation du zilucoplan, l'INESSS a reçu 1 communication de l'association Dystrophie musculaire Canada (DMC). Les informations soumises proviennent des réponses obtenues lors d'entrevues téléphoniques ou virtuelles réalisées par l'association DMC auprès de ses adhérents atteints de MG et résidant au Québec. Huit entrevues ont été réalisées en 2023 et 19 en 2022. Certaines des réponses rapportées contiennent la perspective de 46 répondants d'un sondage effectué en 2019. Des informations sur la méthodologie de la démarche participative, dont [un guide des processus et des méthodes](#), peuvent être consultées sur le [site de l'INESSS](#). Les éléments suivants ont été relevés dans cette communication.

La MGg est une maladie complexe et invalidante affectant la qualité de vie. La majorité des patients mentionnent ressentir de la fatigue et de la faiblesse musculaire qui limitent leur capacité à travailler et à accomplir des activités de la vie quotidienne, notamment s'occuper de leurs enfants ou de leur hygiène personnelle. Même si certains patients utilisent des équipements spécialisés tels que fauteuil roulant, monte-escaliers ou chaise de douche, les symptômes de la maladie rendent les déplacements et les activités sociales difficiles. La méconnaissance de la maladie, l'incertitude quant à sa progression, l'incompréhension de l'entourage face à une symptomatologie variée et fluctuante contribuent également à l'isolement des patients et sont une source de tension avec leurs proches. La MGg a un grand impact sur la qualité de vie des patients et des proches aidants, nuisant à leur santé physique, socioaffective, sexuelle et mentale, à leur statut socioéconomique, ainsi qu'à leurs relations avec leur entourage.

Les patients atteints de MGg doivent utiliser plusieurs médicaments simultanément. Alors que certains patients dénoncent leur manque d'efficacité, ces thérapies peuvent être la cause d'effets indésirables, dont l'insomnie, les maux d'estomac, la prise de poids et l'ostéoporose, d'intensité variable mais nécessitant parfois l'utilisation d'autres médicaments afin d'en atténuer les symptômes. Des patients disent craindre les effets à long terme de la prise de certains médicaments, dont la prednisone, et évoquent le risque de développer des maladies telles que l'ostéoporose, le diabète et le glaucome. En conséquence, certains patients choisissent de ne pas recevoir de traitement pharmacologique et ont plutôt recours à la physiothérapie.

Finalement, interrogés sur leurs attentes concernant à un nouveau traitement, les répondants mentionnent que celui-ci devrait notamment agir rapidement et permettre de cesser ou de diminuer les doses des médicaments qu'ils utilisent afin de réduire les effets indésirables qui leur sont associés. Ce traitement devrait également diminuer ou contrôler les symptômes de la MGg, notamment la fatigue, la faiblesse musculaire, la dysphagie, les troubles oculaires, la difficulté à articuler, la douleur et les troubles respiratoires, augmenter leur autonomie et leur capacité à accomplir leurs activités quotidiennes et être bien toléré. De façon générale, ils souhaitent une amélioration globale de leur qualité de vie et une réduction des impacts de la maladie et de ses traitements sur leur santé globale ainsi que sur leur vie personnelle.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 une communication d'un groupe de cliniciens et chercheurs canadiens, soit le Neuromuscular disease Network for Canada (NMD4C). Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

### Prise en charge et besoin de santé

Chez les patients porteurs d'anticorps anti-RACH, la MGg est généralement traitée par une thérapie conventionnelle qui inclut la pyridostigmine et un traitement immunosuppresseur à base de corticostéroïdes, seuls ou en association avec un ISNS. La pyridostigmine procure une amélioration temporaire de la force musculaire et aide à soulager des symptômes tels que la vision double et l'affaissement des paupières. Les corticostéroïdes sont fréquemment utilisés en combinaison avec les ISNS puisque le délai d'action de ces derniers peut être de plusieurs mois. Il arrive que les ISNS soient mal tolérés. Même lorsque cette stratégie de traitement est possible et qu'elle contrôle efficacement les symptômes de la maladie, le risque d'effets indésirables ou de complications associé à certaines composantes de ce traitement n'est pas négligeable. En effet, l'utilisation à long terme des corticostéroïdes, nécessaires pour contrôler la maladie à différents stades, peut entraîner des complications aiguës et chroniques sévères, en particulier chez les patients présentant des comorbidités telles que le diabète, des antécédents de problèmes hématologiques ou un dysfonctionnement hépatique. De plus, avec le temps, l'efficacité du traitement peut diminuer, ce qui expose les patients à une exacerbation de leurs symptômes ou à une crise myasthénique nécessitant un changement de traitement ou une augmentation de la dose de corticostéroïdes. Pour les patients présentant une réponse ou une tolérance limitée à ces options, les immunoglobulines peuvent être utilisées pour maintenir la stabilité et, comme la thérapie plasmatique en contexte de crise, prévenir les hospitalisations. Toutefois, les immunoglobulines sont une ressource limitée et sujette à des pénuries, et la thérapie plasmatique n'est pas offerte dans tous les centres hospitaliers.

Les cliniciens sont d'avis qu'il existe un besoin urgent de nouveaux médicaments remboursés, sûrs et efficaces pour traiter la MGg, particulièrement chez les patients réfractaires aux thérapies conventionnelles. Ces thérapies doivent agir rapidement, avoir une efficacité soutenue et un meilleur profil d'innocuité, réduire la morbidité et la mortalité, épargner aux patients les visites à l'hôpital et améliorer la qualité de vie. Considérant que de nombreux patients atteints de MG travaillent activement et s'occupent de leur famille, le maintien des activités professionnelles est aussi un objectif important. Bien que la plupart des individus puissent se remettre de crises graves de MGg, il est essentiel de prévenir les crises récurrentes et de contrôler les symptômes persistants de la MGg.

En ciblant le système du complément, le zilucoplan agit directement sur le processus sous-jacent de la maladie. En tant que traitement d'appoint à la thérapie conventionnelle, le zilucoplan pourrait s'avérer utile chez les patients pour qui les traitements actuels sont mal tolérés, contre-indiqués ou insuffisants.

Au sujet des modalités d'administration du zilucoplan, les avis des cliniciens sont partagés. Comparativement à l'efgartigimod alfa et aux autres inhibiteurs C5 qui s'administrent de façon intermittente par voie intraveineuse dans des cliniques de perfusion, quelques cliniciens jugent que les injections quotidiennes de zilucoplan seront bien acceptées par les patients et qu'elles satisferont leur besoin d'autonomie et de contribuer activement à la résolution de leurs symptômes. D'autres mentionnent que certains patients ressentent de l'anxiété liée à l'auto-injection et que ceux-ci préféreront des médicaments s'administrant en perfusions I.V. intermittentes par du personnel qualifié. En l'absence de données comparatives suffisamment robustes entre l'efgartigimod alfa et le zilucoplan, et advenant que les 2 médicaments soient remboursés, les cliniciens consultés mentionnent qu'ils auraient tendance à débiter par l'efgartigimod alfa et de réserver le zilucoplan aux cas plus réfractaires, notamment en raison de ses modalités d'administration et de la nécessité de vacciner les patients au préalable. Par ailleurs, le coût des traitements serait également un élément à considérer dans la décision.

### Appréciation des études

Le score MG-ADL est un paramètre d'évaluation reconnu et validé, utilisé en recherche ainsi qu'en pratique clinique. C'est un outil facile à administrer, qui permet aux cliniciens d'évaluer les symptômes de la maladie et leur impact sur 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).

fonctionnalité des patients sur le plan respiratoire, oculaire, de la déglutition et des membres. Les cliniciens conviennent que ce questionnaire présente une certaine part de subjectivité, du fait qu'il est rempli par le patient et que chacun des items affecte la fonctionnalité de façon différente. La valeur clinique de chacun d'eux est variable. Ce score total est également sensible aux fluctuations naturelles inhérentes à la maladie. Le score total QMG permet d'objectiver la sévérité de la maladie, mais il n'est pas employé en clinique en raison de la complexité de sa mise en œuvre. Il requiert plus de temps et nécessite un test de fonction respiratoire et le recours au dynamomètre.

Les cliniciens évaluent positivement les résultats de l'étude RAISE, jugée de bonne qualité méthodologique, indiquant que le zilucoplan présente un potentiel d'amélioration rapide des symptômes de la MGg. L'amélioration des scores MG-ADL et QMG comparativement au placebo est considérée comme cliniquement significative, mais modeste. Bien que l'essai comparatif soit de courte durée, les cliniciens jugent que celle-ci est suffisante pour démontrer la supériorité du zilucoplan par rapport au placebo, d'autant plus qu'elle est appuyée de résultats à long terme montrant que cette réponse se maintient. De plus, les résultats portant sur la réduction des doses de corticostéroïdes sont encourageants et bien que l'effet du zilucoplan sur l'incidence des crises myasthéniques ne puisse être démontré, seulement 2 crises ont été rapportées durant le suivi de 2 ans. En ce qui concerne le profil d'innocuité, les cliniciens consultés le trouvent rassurant.

Par ailleurs, les cliniciens consultés sont unanimes à envisager l'utilisation du zilucoplan chez des patients réfractaires à au moins 2 thérapies conventionnelles. Le zilucoplan pourrait alors remplacer les immunoglobulines, actuellement administrées comme traitement de maintien chez cette même population. De plus, ils considèrent qu'il est plausible que le zilucoplan permette de réduire les doses de corticostéroïdes de façon à les rendre plus tolérables et de diminuer la toxicité associée à leur utilisation.

L'appréciation de la valeur thérapeutique par les membres du CDP – Remboursement et accès se trouve dans la section [Délibération du comité délibératif permanent](#). Les arguments qui appuient la recommandation servent de base à l'évaluation des autres aspects prévus par la loi.

### Justesse du prix

Le tableau suivant fait état des coûts d'acquisition du zilucoplan et de ses principaux comparateurs.



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

## Coût d'acquisition du zilucoplan et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée <sup>a</sup>	Prix unitaire <sup>b</sup>	Coût d'acquisition du traitement par année <sup>c</sup>
Zilucoplan Sol. Inj. S. C. Zilbrysq <sup>MC</sup> + Thérapies conventionnelles <sup>d</sup>	< 56 kg 16,6 mg 1 fois par jour ≥ 56 à < 77 kg 23 mg 1 fois par jour ≥ 77 kg 32,4 mg 1 fois par jour	650,27 \$/seringue préremplie de 16,6 mg/0,416 ml 900,98 \$/seringue préremplie de 23 mg/0,574 ml 1 269,21 \$/seringue préremplie de 32,4 mg/0,81 ml	328 858 \$ <sup>e</sup>
<b>COMPARATEURS</b>			
Immunoglobulines intraveineuses Sol. Perf. I.V. Plusieurs marques de commerce + Thérapies conventionnelles <sup>d</sup>	0,4 à 1 g/kg toutes les 2 à 6 semaines	■ \$/g	■ à ■ \$
Immunoglobulines sous-cutanées Sol. Inj. S.C. Plusieurs marques de commerce + Thérapies conventionnelles <sup>d</sup>	0,4 à 1 g/kg toutes les 2 à 6 semaines	■ \$/g	■ à ■ \$
Thérapies conventionnelles <sup>d</sup>			2 400 \$

Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée; Sol. Perf. I.V. : Solution pour perfusion intraveineuse.

- La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit ou celle correspondant à l'usage clinique courant.
- Il s'agit des prix de vente garantis soumis par le fabricant. Les prix des produits du système de sang sont tirés des contrats d'Héma-Québec découlant de ses plus récents appels d'offres (novembre 2024).
- Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Ce coût est calculé pour une personne de 76 kg et inclut les pertes de médicament, le cas échéant. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- Les thérapies conventionnelles incluent habituellement 1 inhibiteur de l'acétylcholinestérase (AChE), 1 corticostéroïde et 1 immunosuppresseur non stéroïdien (ISNS).
- Il est à noter que bien que le coût moyen soit présenté dans le tableau, en contexte réel de soins, le coût varie selon le poids du patient. Le coût peut varier de 237 349 \$ pour les patients de moins de 56 kg à 463 262 \$ pour les patients de 77 kg ou plus.

À titre informatif, l'efgartigimod alfa a fait l'objet d'une recommandation d'inscription par l'INESSS pour la même indication ([INESSS 2023](#)), mais le ministre a sursis à sa décision. Son coût d'acquisition est de 63 200 \$ par cycle de 28 jours pour un maximum de 6 cycles par année (379 200 \$). Notons que le ravulizumab et l'éculizumab sont parfois utilisés en dernier recours et remboursés par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Leurs coûts d'acquisition annuels sont respectivement de 620 728 et 728 136 \$ (1<sup>re</sup> année) ainsi que de 532 845 et 701 168 \$ (années subséquentes). Rappelons toutefois que la valeur thérapeutique du ravulizumab ([INESSS 2023](#)) et de l'éculizumab ([INESSS 2022](#)) n'a pas été reconnue par l'INESSS pour cette indication.

De plus, les cliniciens consultés mentionnent parfois utiliser le rituximab chez certains patients porteurs d'anticorps anti-RACH malgré l'absence de preuves robustes quant à l'efficacité chez cette population. Rappelons que le rituximab n'a jamais fait l'objet d'un avis de conformité de Santé Canada pour cette indication et qu'il n'a pas non plus été évalué par l'INESSS pour cette indication. Son coût d'acquisition annuel peut varier d'environ 8 316 à 16 632 \$, selon la posologie qui est privilégiée.

## Rapport entre le coût et l'efficacité

L'évaluation de l'efficacité du zilucoplan par l'INESSS repose sur les 3 comparaisons suivantes.



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

## Comparaison avec les thérapies conventionnelles seules

L'évaluation par l'INESSS de l'efficacité du zilucoplan en ajout aux thérapies conventionnelles par rapport aux thérapies conventionnelles seules repose sur l'examen d'une analyse coût-utilité soumise par le fabricant. Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité incrémental (RCUI). Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites et incertitudes relevées ainsi que les résultats obtenus se retrouvent ci-dessous.

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

<b>Type d'analyse</b>	Coût-utilité, selon une approche probabiliste
<b>Population ciblée</b>	Patients adultes réfractaires aux thérapies conventionnelles atteints de MGg présentant des anticorps anti-RACH
<b>Traitements comparés</b>	Zilucoplan en ajout aux thérapies conventionnelles comparativement aux thérapies conventionnelles seules
<b>Perspective de l'analyse retenue</b>	Ministère de la Santé et des Services sociaux
<b>Horizon temporel et taux d'actualisation</b>	À vie (48 ans) et 1,5 %
<b>Modèle et modélisation</b>	<p>Représentation adaptée du modèle de Markov utilisé</p> <p><b>LÉGENDE</b>  <b>CS</b> : Corticostéroïdes  <b>ISNS</b> : Immunosuppresseurs non stéroïdiens  <b>MG-ADL</b> : Myasthenia Gravis Activities of Daily Living</p>
<b>Principales sources des données cliniques</b>	<p><b>Efficacité :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RAISE et RAISE-XT</li> </ul> <p><b>Innocuité :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RAISE et RAISE-XT</li> </ul> <p><b>Utilité :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RAISE, RAISE-XT et Grimson 2023</li> </ul>
<b>Coûts considérés</b>	D'acquisition du médicament, de suivi clinique, de vaccination contre les infections à méningocoque, de gestion des exacerbations et des crises myasthéniques, d'hospitalisation et de fin de vie.

Anti-RACH : Anti-récepteurs de l'acétylcholine; MGg : Myasthénie grave généralisée.

## Principales modifications effectuées par l'INESSS

- Règle d'arrêt de traitement : Le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle tous les patients qui répondent au zilucoplan le cesseront après 2 ans et maintiendront les bénéfices de santé. Selon les cliniciens consultés, une règle d'arrêt du traitement fixée dans le temps n'est pas représentative de la pratique clinique attendue au Québec. L'INESSS retient plutôt une distribution paramétrique qui repose sur les données de temps en traitement de l'étude RAISE-XT, comme dans des évaluations antérieures. Bien que cette approche puisse surestimer les coûts de traitement, elle demeure plus appropriée qu'une règle d'arrêt fixée dans le temps, selon 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).

consultés. De plus, selon les données de facturation de la mesure du patient d'exception de la RAMQ, certains patients sont toujours en traitement par l'éculizumab plus de 5 ans après l'avoir commencé pour la MGg, ce qui appuie l'hypothèse selon laquelle les patients peuvent continuer de recevoir un traitement au-delà de la période de 2 ans fixée par le fabricant. En retenant une distribution exponentielle, environ la moitié des patients sont encore en traitement près de 3 ans après l'avoir commencé, ce qui est jugé plus représentatif de la pratique clinique au Québec. Cette modification a une incidence considérable sur les coûts de traitement du zilucoplan et, par le fait même, sur les résultats de l'analyse.

- Évaluation de la réponse au traitement : Le fabricant émet l'hypothèse selon laquelle en contexte de vie réelle, la réponse au traitement sera évaluée après 24 semaines et que les patients qui ne répondent pas à ce moment-là cesseront le zilucoplan. Selon les cliniciens consultés, la réponse au traitement serait plutôt évaluée après 12 semaines de traitement. Étant donné le délai d'action rapide du zilucoplan, les cliniciens ne poursuivraient pas le traitement chez les patients qui n'ont pas encore répondu après cette période. L'INESSS retient donc cette valeur dans son analyse.
- Désutilité associée à l'utilisation de corticostéroïdes : Un avantage sur la réduction de l'utilisation concomitante de corticostéroïdes se dégage en faveur du zilucoplan dans le modèle du fabricant. Il en résulte un bénéfice sur la qualité de vie associée à ce paramètre. Toutefois, en l'absence de données robustes et comparatives permettant de démontrer ce bénéfice, l'effet réel du zilucoplan sur cet aspect est incertain. L'INESSS retire donc tout gain potentiel dans son analyse.

### Principales limites et incertitudes relevées par l'INESSS

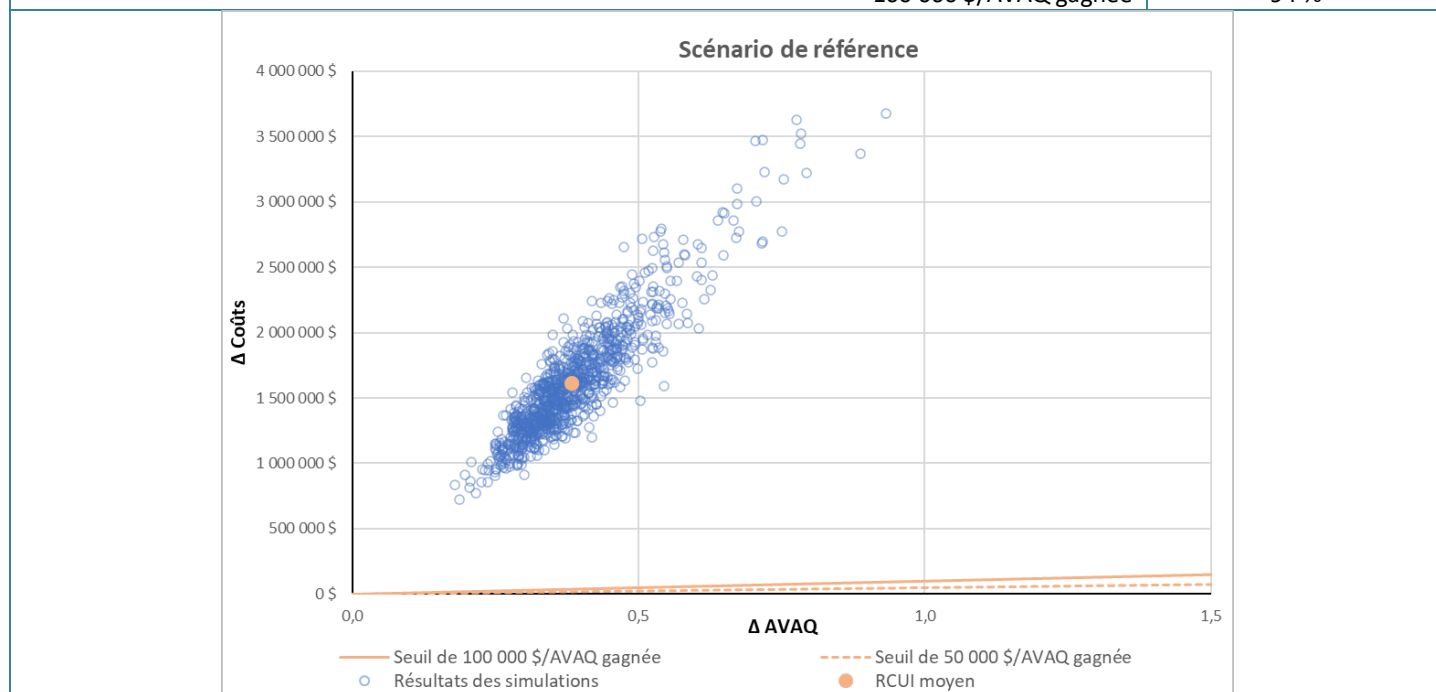
- Exacerbations et crises myasthéniques : Un avantage sur la diminution de la survenue des crises myasthéniques et des exacerbations en faveur du zilucoplan en ajout aux thérapies conventionnelles, par rapport aux thérapies conventionnelles seules, est présumé dans l'analyse du fabricant. Bien qu'un gain sur ces paramètres soit cliniquement plausible, selon les cliniciens consultés, les données cliniques ne permettent pas de conclure à un tel bénéfice. Toutefois, l'INESSS n'est pas en mesure de retirer complètement ce gain dans son analyse. Bien qu'il ne puisse estimer précisément l'impact sur les résultats, ce bénéfice résiduel se traduit par un faible gain d'AVAQ en raison de la réduction d'exacerbations et de crises nuisant à la qualité de vie des patients.
- Durée de traitement : Une incertitude persiste en ce qui concerne la durée de traitement réelle par le zilucoplan. En effet, selon les cliniciens consultés, il est possible que la maladie se stabilise après quelques années et il n'est pas certain que le zilucoplan soit cessé dans cette situation. De plus, il est plausible que des arrêts et des reprises du traitement soient effectués au fil du temps selon l'évolution de la maladie. Le modèle pharmacoéconomique ne permet pas de prendre adéquatement en compte cette pratique.
- Variation naturelle du score MG-ADL : Les cliniciens consultés ont mentionné qu'il est possible de voir chez les patients des fluctuations du score MG-ADL qui résultent de plusieurs facteurs tels que des épisodes de grippe ou d'infections. Les cliniciens soulèvent également que la maladie peut parfois s'atténuer avec le temps. Toutefois, le modèle ne permet pas de capter ces variations possibles du score MG-ADL au fil du temps.



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 le zilucoplan en ajout aux thérapies conventionnelles comparativement aux thérapies conventionnelles seules pour le traitement des patients adultes réfractaires aux thérapies conventionnelles atteints de MGg et présentant des anticorps anti-RACH**

	$\Delta$ AVG	$\Delta$ AVAQ	$\Delta$ Coût (\$)	RCUI (\$/AVAQ gagnée)
<b>FABRICANT</b>				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE <sup>a</sup>	0,01	0,56	390 367	691 177
<b>INESSS</b>				
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE <sup>b,c</sup>	~0,00	0,38	1 608 879	4 191 610 <sup>d</sup>
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le prix de vente garanti du zilucoplan doit être réduit d'au moins :				
50 000 \$/AVAQ gagnée				95 %
100 000 \$/AVAQ gagnée				94 %



$\Delta$ AVAQ : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité;  $\Delta$ AVG : Différence d'années de vie gagnées;  $\Delta$ Coût : Différence de coût; Anti-RACH : Anti-récepteurs de l'acétylcholine; MGg : Myasthénie grave généralisée; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a Analyse probabiliste qui repose sur 500 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- b Analyse probabiliste qui repose sur 1 000 tirages de valeurs aléatoires à partir de lois de probabilité spécifique pour chacun des paramètres de l'analyse.
- c D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence du fabricant, notamment quant à la répartition et aux posologies des thérapies conventionnelles et au choix de la perspective.
- d L'utilisation de la perspective sociétale a un impact marginal sur les résultats. Par ailleurs, le RCUI obtenu selon une approche déterministe est de 4 231 646 \$/AVAQ gagnée.

**Comparaison avec les immunoglobulines**

L'analyse coût-utilité soumise par le fabricant comparativement aux immunoglobulines ne peut être retenue par l'INESSS. En effet, les principaux intrants cliniques du modèle reposent sur la comparaison indirecte précitée, laquelle n'a pas été retenue en raison des limites méthodologiques trop importantes. Ainsi, en l'absence de données robustes comparant l'efficacité et l'innocuité relatives entre les traitements, l'INESSS ne peut pas se prononcer sur l'efficacité du zilucoplan par rapport aux immunoglobulines. Notons toutefois qu'en estimant le coût d'acquisition annuel des traitements pour un patient de 76 kg et en assumant une utilisation en continu et une adhésion parfaite au traitement, celui du zilucoplan est plus élevé que celui des immunoglobulines (+■ à ■ \$).



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

## Comparaison avec l'efgartigimod alfa

Bien que l'efgartigimod alfa ne soit pas actuellement inscrit sur les listes des médicaments, l'INESSS a récemment émis une recommandation d'inscription sous conditions pour ce dernier et juge pertinent de l'inclure comme comparateur potentiel. Toutefois, l'analyse coût-utilité soumise par le fabricant comparativement à ce dernier ne peut être retenue par l'INESSS. En effet, les principaux intrants cliniques du modèle reposent sur la comparaison indirecte précitée, laquelle n'a pas été retenue en raison des limites méthodologiques trop importantes. Ainsi, en l'absence de données robustes comparant l'efficacité et l'innocuité relatives entre les traitements, l'INESSS ne peut pas se prononcer sur l'efficacité du zilucoplan par rapport à l'efgartigimod alfa. Notons toutefois qu'en estimant le coût d'acquisition annuel des traitements pour un patient de 76 kg et en assumant une utilisation en continu et une adhésion parfaite au traitement, celui du zilucoplan est moins élevé que celui de l'efgartigimod alfa (-50 342 \$).

Il convient de souligner que le coût de l'efgartigimod alfa s'appuie sur le nombre de cycles maximum par année (6). Son coût pourrait donc être moins élevé que celui du zilucoplan pour les patients qui reçoivent un nombre de cycles inférieur, puisque l'intervalle entre ceux-ci n'est pas prédéterminé et dépend de l'évolution clinique du patient. Rappelons également que les coûts de ces 2 traitements varient en fonction du poids corporel du patient et que la différence de coûts pourrait se situer entre -105 538 et +84 061 \$ selon le poids qui est retenu.

## Conséquences sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux

### Mobilisation des ressources

Utilisé en ajout aux thérapies conventionnelles, le zilucoplan ne devrait pas affecter la fréquence des consultations médicales ou des examens de contrôle. De plus, en comparaison des thérapies actuelles, la mobilisation de ressources de santé supplémentaires ne serait pas nécessaire, puisque le zilucoplan s'administre par injections sous-cutanées quotidiennes par le patient lui-même.

En raison du risque d'infection à méningocoques pouvant survenir chez les patients traités par des inhibiteurs du complément C5, les patients doivent avoir été vaccinés au moins 14 jours avant le début du traitement par zilucoplan. Considérant que la vaccination contre les infections à méningocoques est incluse dans le [Protocole québécois d'immunisation](#) et qu'un récent rapport (INSPQ 2023) indique que la couverture du vaccin méningococcique conjugué de sérotype C est de plus de 90 %, l'impact de cette mesure sur les ressources organisationnelles du système de santé devrait être limité.

Cependant, à titre d'option de traitement supplémentaire pour les patients réfractaires aux thérapies conventionnelles, l'utilisation du zilucoplan pourrait remplacer le recours aux immunoglobulines. Les immunoglobulines sont une ressource limitée et sujette à des pénuries. Leur usage est très encadré et les cliniciens consultés s'efforcent d'en limiter l'utilisation en raison de la rareté de cette ressource.

Le zilucoplan sera distribué par Innomar Strategies Inc. dans le cadre d'un programme de distribution contrôlé en partenariat avec un programme de soutien aux patients (PSP) qui sera mis en place par le fabricant. D'après ce dernier, les patients pourront se procurer le traitement à la pharmacie de leur choix sous réserve que le pharmacien s'approvisionne auprès d'Innomar Strategies Inc.

Finalement, le dosage des anti-RACH figure déjà au Répertoire des analyses biomédicales et est réalisé au diagnostic. Le délai d'analyse ne pose pas d'enjeu pour l'initiation du zilucoplan.

### Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant et évaluant l'inscription du zilucoplan pour le traitement d'appoint des patients adultes réfractaires aux thérapies conventionnelles atteints de MGg présentant des anticorps anti-RACH a été appréciée par l'INESSS. Ce dernier a ensuite réalisé son analyse à partir de son propre modèle. Les principales



Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions 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 de ces analyses, leurs différences, les limites et incertitudes ainsi que les résultats obtenus sont présentés ci-dessous.

### Principales hypothèses des analyses d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)	
	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Prévalence de la MG	s. o.	0,032 %
Proportion de patients qui progresseront vers un stade généralisé (MGg)	s. o.	85 %
Prévalence de la MGg	■ %	s. o.
Proportion des patients qui sont séropositifs pour les anticorps anti-RACH	■ %	85 %
Proportion de patients avec score MG-ADL $\geq$ 6	s. o.	40 % ( $\pm$ 5 %)
Proportion de patients qui sont réfractaires aux thérapies conventionnelles <sup>a</sup>	■ %	15 %
Proportion des patients qui sont admissibles à une couverture publique par la RAMQ	■ %	45 % (60 %)
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	45, 46 et 46
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché attendues du zilucoplan (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	60, 70 et 80 % (50, 60, 70 % et 70, 80, 90 %)
Principale provenance de ces parts de marché	Tous les comparateurs (proportionnellement)	En ajout aux thérapies conventionnelles <sup>a</sup> , immunoglobulines
<b>COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT</b>		
Coût moyen par personne traitée (sur 3 ans)		
Zilucoplan	■ \$	822 342 \$
Thérapies conventionnelles <sup>a</sup>	■ \$	s. o. <sup>b</sup>
Immunoglobulines	■ \$	150 236 \$

Anti-RACH : Anti-récepteurs de l'acétylcholine; ISNS : Immunosuppresseur non stéroïdien; MG : Myasthénie grave; MG-ADL : *Myasthenia Gravis* Activities of Daily Living; MGg : Myasthénie grave généralisée; s. o. : Sans objet.

a Comprend habituellement 1 inhibiteur de l'acétylcholinestérase (AChE), 1 corticostéroïde et 1 ISNS.

b À des fins de simplification, et comme le zilucoplan s'ajoute à celles-ci, les coûts des thérapies conventionnelles n'ont pas été considérés dans l'analyse de l'INESSS. De plus, il n'est pas attendu que l'ajout du zilucoplan en modifie l'utilisation.

### Principales différences entre l'analyse du fabricant et celle de l'INESSS

- **Comparateurs** : Le fabricant retient les thérapies conventionnelles, les immunoglobulines, la plasmaphérèse, l'éculizumab, l'efgartigimod alfa et le rituximab comme comparateurs dans son analyse. L'INESSS retient seulement les thérapies conventionnelles et les immunoglobulines qui correspondent aux options de traitement remboursées et jugées les plus appropriées à cette intention de traitement au Québec.
- **Population admissible** : L'INESSS, comme le fabricant, a retenu une approche épidémiologique afin de circonscrire la population admissible. Toutefois, contrairement au fabricant, il limite cette population aux patients ayant un score MG-ADL  $\geq$  6 à l'amorce du traitement, conformément aux critères d'inclusion de l'étude RAISE. De plus, à partir des caractéristiques des patients observées dans cette dernière et des données tirées de l'outil de recherche de l'information statistique (ORIS) de la RAMQ, l'INESSS a estimé un taux de couverture par le régime public d'assurance médicaments inférieur à celui estimé par le fabricant, soit d'environ 45 %, qui a ensuite été appliqué à ces patients.
- **Parts de marché et provenance** : Selon les cliniciens consultés, chez une population dont la maladie n'est pas contrôlée par les thérapies conventionnelles, le zilucoplan serait offert à la grande majorité des patients. En considérant le besoin de santé, les parts de marché retenues par le fabricant semblent donc sous-estimées. Elles



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

ont donc été augmentées dans l'analyse de l'INESSS. Le zilucoplan viendrait majoritairement s'ajouter aux thérapies conventionnelles, et minoritairement prendre des parts de marché des immunoglobulines.

- Coûts des traitements : Le coût du traitement par le zilucoplan est calculé à partir des données de temps en traitement observées dans l'étude RAISE-XT. En ce qui concerne les thérapies conventionnelles, puisqu'elles sont en ajout au zilucoplan, leur coût est non différentiel. Ainsi, à des fins de simplification, un coût nul leur est supposé dans l'analyse. Finalement, un coût nul a également été supposé aux immunoglobulines, puisque ces produits relèvent du budget du MSSS alors que l'INESSS ne considère que celui de la RAMQ dans son analyse. Notons que l'INESSS explore tout de même l'impact de l'inscription du zilucoplan sur le budget du MSSS.

### Impact budgétaire de l'inscription du zilucoplan sur les listes des médicaments pour le traitement des patients adultes réfractaires aux thérapies conventionnelles atteints de MGg présentant des anticorps anti-RACH

Perspective du budget de la RAMQ		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	■	■	■	■
	Impact brut <sup>a,b</sup>	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Impact net <sup>c</sup>	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS	Nombre de personnes	27	30	31	36 <sup>d</sup>
	Impact brut <sup>a,b</sup>	4 625 742 \$	8 602 361 \$	8 987 025 \$	22 215 129 \$
	Impact net <sup>c</sup>	4 663 559 \$	8 672 687 \$	9 060 496 \$	22 396 742 \$
	Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur <sup>e</sup>		17 031 522 \$
			Scénario supérieur <sup>f</sup>		39 235 744 \$

Anti-RACH : Anti-récepteurs de l'acétylcholine; MG-ADL : *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*; MGg : Myasthénie grave généralisée.

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ, alors que dans les faits, certaines catégories de bénéficiaire en assumant une partie par le biais d'une franchise et d'une coassurance.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- d Nombre total de personnes qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
- e Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une réduction de 5 % de la proportion de patients avec un score MG-ADL  $\geq 6$  (35 %) et d'une réduction de 10 % des parts de marché du zilucoplan (50, 60 et 70 % sur 3 ans).
- f Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'une augmentation de la proportion de patients admissibles à une couverture publique par la RAMQ (60 %), d'une augmentation de 5 % de la proportion de patients avec un score MG-ADL  $\geq 6$  (45 %) et d'une augmentation des parts de marché du zilucoplan (70, 80 et 90 % sur 3 ans).

Comme mentionné, les coûts des immunoglobulines n'ont pas été considérés dans l'analyse, puisque ceux-ci relèvent du budget du MSSS, alors que l'INESSS ne considère que la perspective de la RAMQ dans son analyse. L'INESSS a tout de même estimé qu'advenant l'inscription du zilucoplan, les économies potentielles pour le MSSS seraient d'environ 600 943 \$ sur 3 ans.

Notons également que certains patients reçoivent actuellement l'éculizumab, le ravulizumab et l'efgartigimod alfa en dernière intention de traitement par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Il est attendu qu'environ ■ nouveaux patients par année reçoivent 1 de ces traitements. Ainsi, si l'on considère un scénario selon lequel ces ■ patients qui recevraient normalement l'éculizumab, le ravulizumab ou l'efgartigimod alfa la 1<sup>re</sup> année se verraient plutôt offrir le zilucoplan, l'impact budgétaire net de l'inscription du zilucoplan serait d'environ 9,7 M\$ sur 3 ans. Rappelons que le coût de traitement par patient est plus élevé pour l'éculizumab, le ravulizumab et l'efgartigimod alfa que pour le zilucoplan. Toutefois, il est possible que ce dernier ne fasse que déplacer l'efgartigimod alfa dans la trajectoire de soins. Cette hypothèse ne peut être captée sur l'horizon de l'analyse réalisée par l'INESSS.

De plus, advenant l'inscription de l'efgartigimod alfa sur les listes des médicaments pour la même indication, les parts de marché ainsi que l'impact budgétaire estimé du zilucoplan seraient affectés à la baisse. En effet, les cliniciens consultés estiment que dans ce contexte, ils auraient tendance à débiter par l'efgartigimod alfa et de réserver le zilucoplan aux



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

cas plus réfractaires, notamment en raison de ses modalités d'administration et de la nécessité de vacciner les patients au préalable.

## Informations complémentaires à la recommandation

### Vyvgart<sup>MC</sup> (efgartigimod alfa)

Dans un souci de cohérence avec les présents travaux, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Vyvgart<sup>MC</sup> proposée antérieurement ([INESSS 2023](#)) pour la remplacer par la suivante :

- ◆ pour le traitement de la myasthénie grave généralisée de stades II à IV selon la classification **de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)**, chez les personnes présentant :
  - un résultat positif documenté à un test sérologique des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine; et
  - un score d'au moins 5 points sur l'échelle *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)*, attribué à plus de 50 % à des symptômes non oculaires; et
  - un contrôle inadéquat de la maladie malgré un traitement par ~~un~~ **1** inhibiteur de l'acétylcholinestérase, ~~un~~ **1** corticostéroïde et ~~un~~ **1** immunosuppresseur non stéroïdien, à moins de contre-indication ou d'intolérance sérieuse documentées.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 6 mois.

Lors ~~des demandes de la demande~~ pour la poursuite du traitement, le **prescripteur médecin** devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par une réduction d'au moins 2 points sur l'échelle MG-ADL par rapport à la valeur de base.

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

Les autorisations concernant l'efgartigimod alfa sont données à raison ~~d'une~~ **de 1** dose maximale de 10 mg/kg (jusqu'à 1 200 mg) 1 fois par semaine pour un maximum de 6 cycles de 4 semaines par année. Il est à noter que l'efgartigimod alfa n'est pas autorisé de façon concomitante avec un inhibiteur du complément ou un autre inhibiteur du récepteur Fc néonatal administrés pour la prise en charge de la myasthénie grave. **L'utilisation en concomitance de l'efgartigimod alfa avec la thérapie plasmatique ou les immunoglobulines n'est permise qu'en contexte de poussée clinique aiguë.**

[Retour à la recommandation](#)

[Retour aux principaux constats et incertitudes](#)

[Retour à la délibération](#)

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

Benatar M, Sanders DB, Burns TM, et coll. Recommendations for myasthenia gravis clinical trials. *Muscle Nerve* 2012;45(6):909-17.

Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, et coll. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscul Disord* 2016; 26(1):41-6.

Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, et coll. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. [En ligne. Page consultée le 28 novembre 2024.] Disponible à :

<https://www.sheffield.ac.uk/media/34176/download?attachment>



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

- Dresser L, Wlodarski R, Rezania K, et coll. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med* 2021;10(11):2235.
- Engel-Nitz NM, Boscoe A, Wolbeck R, et coll. Burden of illness in patients with treatment refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2018;58:99-105.
- Evoli A, Spagni G, Monte G, et coll. Heterogeneity in myasthenia gravis: considerations for disease management. *Expert Rev Clin Immunol* 2021;17(7):761-71.
- Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, et coll. Myasthenia gravis – autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol* 2016;12(5):259-68.
- Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et coll. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):30.
- Haute Autorité de Santé (HAS). ZILBRYSQ (zilucoplan sodique) – Myasthénie. Avis sur les médicaments. Mis en ligne le 04 avr. 2024. Disponible à : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20638\\_ZILBRYSQ\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT20638.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20638_ZILBRYSQ_PIC_INS_AvisDef_CT20638.pdf)
- Hewamadduma C, Genge A, Freimer M, et coll. Corticosteroid dose tapering in patients with generalized myasthenia gravis on zilucoplan: Interim analysis of RAISE-XT. Poster presented at the 12<sup>th</sup> Annual UCI Neuromuscular Colloquium; Huntington Beach, CA; May 24, 2024. Disponible à : [https://www.ucbcompass.com/sites/default/files/2024-08/UCI%20RAISE-XT%20CS%20tapering\\_v4.0\\_FINAL.pdf](https://www.ucbcompass.com/sites/default/files/2024-08/UCI%20RAISE-XT%20CS%20tapering_v4.0_FINAL.pdf)
- Howard JF, Bresch S, Farmakidis C, et coll. Long-term safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalized myasthenia gravis: interim analysis of the RAISE-XT open-label extension study. *Ther Adv Neurol Disord* 2024a;17:17562864241243186.
- Howard JF, Bresch S, Genge A, et coll. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol* 2023;22(5):395-406.
- Howard JF, Bril V, Burns TM, et coll. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2019;92(23):e2661-73.
- Howard JF, Bril V, Vu T, et coll. Safety, efficacy and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20(7):526-536.
- Howard JF, Freimer M, Genge A, et coll. Long-term Safety and Efficacy of Zilucoplan in Myasthenia Gravis: Additional Interim Analyses of RAISE-XT (S15.002). *Neurology* 2024b;102(17\_supplement\_1):3205. Disponible à : [https://www.ucbcompass.com/sites/default/files/2024-05/Howard%20AAN%202024%20RAISE-XT%20safety%20and%20efficacy%20oral\\_v7.0.pdf](https://www.ucbcompass.com/sites/default/files/2024-05/Howard%20AAN%202024%20RAISE-XT%20safety%20and%20efficacy%20oral_v7.0.pdf)
- Howard JF, Nowak RJ, Wolfe GI, et coll. Clinical effects of the self-administered subcutaneous complement inhibitor zilucoplan in patients with moderate to severe generalized myasthenia gravis: results of a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *JAMA Neurol* 2020;77(5):582-92.
- Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M, et coll. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017;16(12):976-86.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Mise à jour du programme de vaccination québécois contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe A, C, W et Y. Avis scientifique du Comité sur l'immunisation du Québec. Québec. Qc : INSPQ;2023. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/2023-06/3339-programme-vaccination-infections-invasives-meningocoque.pdf>
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Soliris<sup>MC</sup> Myasthénie grave. Québec. Qc : INESSS;2022. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mars\\_2022/Soliris\\_2022\\_02.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mars_2022/Soliris_2022_02.pdf)
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Ultomiris<sup>MC</sup> - Myasthénie grave généralisée. Québec. Qc : INESSS;2023. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Decembre\\_2023/Ultomiris\\_MG\\_2023\\_11.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2023/Ultomiris_MG_2023_11.pdf)
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Vyvgart<sup>MC</sup> - Myasthénie grave généralisée. Québec. Qc : INESSS;2023. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Decembre\\_2023/Vyvgart\\_MG\\_2023\\_11.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Decembre_2023/Vyvgart_MG_2023_11.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).

- Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et coll. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55(1):16-23. Disponible à : <https://myasthenia.org/Portals/0/ClinicalResearchStandards.pdf>
- Katzberg HD, Barnett C, Merkies IS, et coll. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. *Muscle Nerve*. 2014 May;49(5):661-5.
- Kerty E, Elsaï A, Argov Z, et coll. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol* 2014;21(5):687-93.
- Lazaridis K et Tzartos SJ. Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics. *Front Immunol* 2020;11:212.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Protocole d'immunisation du Québec (PIQ). [En ligne. Page consultée le 29 novembre 2024.] Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/protocole-d-immunisation-du-quebec-piq/>
- Muppidi S. The myasthenia gravis-specific activities of daily living profile. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1274:114-9.
- Muppidi S, Silvestri NJ, Tan R, et coll. Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. *Muscle Nerve*. 2022 Jun;65(6):630-9.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single technology appraisal: User guide for company evidence submission template (pmg24). Last updated 10 February 2022. [En ligne. Page consultée le 28 novembre 2024.] Disponible à : <https://www.nice.org.uk/process/pmg24/resources/single-technology-appraisal-and-highly-specialised-technologies-evaluation-user-guide-for-company-evidence-submission-template-pdf-72286715419333>
- Rath J, Brunner I, Tomschik M, et coll. Frequency and clinical features of treatment-refractory myasthenia gravis. *J Neurol* 2020;267(4):1004-11.
- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et coll. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016; 87(4):419-25.
- Silvestri NJ et Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2014;15(4):167-78.
- UCB Canada Inc. Zilbrysq, Monographie de produit. Date de l'autorisation initiale : 11 juillet 2024. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00076471.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00076471.PDF)
- Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et coll. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evid* 2022;1(5):EVIDoa2100066.
- Veteran Affairs. Zilucoplan (ZILBRYSQ) in Generalized Myasthenia Gravis National Drug Mini-Monograph. May 2024. VA Pharmacy Benefits Management Services and National Formulary Committee. Disponible à : [https://www.va.gov/formularyadvisor/DOC\\_PDF/MON\\_Zilucoplan\\_ZILBRYSQ\\_mini\\_monograph\\_May\\_2024.pdf](https://www.va.gov/formularyadvisor/DOC_PDF/MON_Zilucoplan_ZILBRYSQ_mini_monograph_May_2024.pdf)
- Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, et coll. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002;26(4):549-52.
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et coll. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol* 2019;18(3):259-68.
- Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.*



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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Bo. Ing.	Spevigo	spésolimab	Sol. Perf. I.V.	60 mg/ml (7,5 ml)	Inscription - Sous conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Inscription précédée d'une étoile (★) pour favoriser le traitement de la demande dans les meilleurs délais <i>Traitement des poussées du psoriasis pustuleux généralisé modéré à grave</i>
Bo. Ing.	Spevigo	spésolimab	Sol. Inj. S.C. (ser)	150 mg/ml (1 ml)	Inscription - Sous conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique <i>Prévention des poussées du psoriasis pustuleux généralisé</i>
Celltrion	Omlyclo	omalizumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	150 mg/ml (1 ml)	Inscription - Sous conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique <i>Urticaire chronique idiopathique</i>
Jamp	Pexegra (seringue)	pegfilgrastim	Sol. Inj. S.C.	10 mg/ml (0,6 ml)	Inscription - Sous conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique <i>Neutropénie liée à la chimiothérapie</i>
Janss. Inc	Balversa	erdafitinib	Co.	3 mg	Inscription - Sous conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Accès aux résultats du test compagnon en temps opportun <i>Carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique</i>
Janss. Inc	Balversa	erdafitinib	Co.	4 mg	Inscription - Sous conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Accès aux résultats du test compagnon en temps opportun <i>Carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique</i>
Janss. Inc	Balversa	erdafitinib	Co.	5 mg	Inscription - Sous conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Accès aux résultats du test compagnon en temps opportun <i>Carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique</i>
Janss. Inc	Rybrevant	amivantamab	Sol. Perf. I.V.	50 mg/ml (7 ml)	Inscription - Sous conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique <i>Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) non résecable ou métastatique- 1re intention</i>
Nora	Niopeg (seringue)	pegfilgrastim	Sol. Inj. S.C.	10 mg/ml (0,6 ml)	Inscription - Sous conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique <i>Neutropénie liée à la chimiothérapie</i>

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Novartis	Xolair	omalizumab	Sol. Inj. S.C. (stylo)	150 mg/ml (1 ml)	Inscription - Sous conditions	Listes des médicaments Médicament d'exception Atténuation du fardeau économique Ajouter une nouvelle forme <i>Urticaire chronique idiopathique</i>
U.C.B.	Zilbrysq	zilucoplan	Sol. Inj. S.C. (ser)	40 mg/ml (0,416 ml)	Refus d'inscription - Ensemble des aspects	Listes des médicaments Médicament d'exception <i>Myasthénie grave généralisée</i>
U.C.B.	Zilbrysq	zilucoplan	Sol. Inj. S.C. (ser)	40 mg/ml (0,574 ml)	Refus d'inscription - Ensemble des aspects	Listes des médicaments Médicament d'exception <i>Myasthénie grave généralisée</i>
U.C.B.	Zilbrysq	zilucoplan	Sol. Inj. S.C. (ser)	40 mg/ml (0,810 ml)	Refus d'inscription - Ensemble des aspects	Listes des médicaments Médicament d'exception <i>Myasthénie grave généralisée</i>
<b>En lien avec Zilbrysq</b>						
Argenx	Vyvgart	efgartigimod alfa	Sol. Perf. I.V.	20 mg/ml (20 ml)	Modifier une indication reconnue	Listes des médicaments Médicament d'exception Indépendant de la décision pour Zilbrysq <i>Myasthénie grave généralisée</i>

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Grifols Canada Ltée	Pronextica Liquid	inhibiteur de l'alpha1-protéinase (humain)	Sol. Perf. I.V.	1000 mg/20 ml	Ajout	Liste des produits du système du sang du Québec Atténuation du fardeau économique <i>Déficit congénital en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine avec emphysème</i>