

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

POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DES MÉDICAMENTS

du 4 octobre 2017

**Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
1^{er} septembre 2017**

TABLE DES MATIÈRES

1	SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE	4
1.1	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS	4
	▪ ACCU-CHEK GUIDE ^{MC} – Mesure de la glycémie	4
	▪ CIPROFLOXACINE INJECTION USP ^{MC} – Antibiotique	7
	▪ FIASP ^{MC} , FIASP ^{MC} PENFILL ^{MC} ET FIASP ^{MC} FLEXTOUCH ^{MC} – Diabète	10
	▪ KYLEENA ^{MC} – Contraception	17
	▪ ODEFSEY ^{MC} – Infection par le VIH	23
	▪ SMOFKABIVEN ^{MC} PERIPHERAL – Alimentation parentérale	31
2	MÉDICAMENTS D'EXCEPTION	36
2.1	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION	36
	▪ LANCORA ^{MC} – Insuffisance cardiaque chronique	36
	▪ LIXIANA ^{MC} – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique en présence de fibrillation auriculaire	44
	▪ LIXIANA ^{MC} – Traitement des thromboembolies veineuses et prévention des récives	53
2.2	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVELLES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS	62
	▪ STELARA ^{MC} – Maladie de Crohn	62
2.3	RECOMMANDATION DE MODIFICATION DES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS	72
	▪ ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique en présence de fibrillation auriculaire	72
	▪ XARELTO – Traitement des thromboembolies veineuses et prévention des récives	77
3	AVIS DE REFUS	82
3.1	RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE	82
	▪ CYSVIEW ^{MC} – Détection du cancer papillaire de la vessie	82
	▪ DYSPORT THERAPEUTIC ^{MC} – Dystonie cervicale	89
	▪ PRALUENT ^{MC} – Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCVA)	95
	▪ REXULTI ^{MC} – Schizophrénie	99
	▪ SIMPONI ^{MC} – Colite ulcéreuse	107
	▪ ZINBRYTA ^{MC} – Sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente	111
3.2	RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS	118
	▪ HEMANGIOL ^{MC} – Hémangiome infantile	118
	▪ IZBA ^{MC} – Glaucome à angle ouvert ou hypertension oculaire	126
	▪ KEVZARA ^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde (PAR)	131
	▪ METOJECT ^{MC} SOUS-CUTANÉE – Psoriasis en plaques, arthrite psoriasique et polyarthrite rhumatoïde	142
	▪ VIDEXTRA ^{MC} – Traitement de la déficience grave en vitamine D	147

4	AVIS AVEC CONDITIONS.....	151
	▪ <i>KUVAN^{MC} – Phénylcétonurie.....</i>	<i>151</i>
5	ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX.....	165
	▪ <i>GAZYVA^{MC} – Lymphome folliculaire.....</i>	<i>165</i>
	▪ <i>OPDIVO^{MC} et YERVOY^{MC} – Mélanome avancé ou métastatique.....</i>	<i>182</i>
	▪ <i>REVLIMID^{MC} – Myélome multiple.....</i>	<i>201</i>
	▪ <i>RITUXAN^{MC} SC – Lymphome non hodgkinien (LNH).....</i>	<i>219</i>
	▪ <i>TREANDA^{MC} – Lymphome folliculaire.....</i>	<i>223</i>
6	ÉVALUATION DE PANSEMENTS.....	225
	▪ <i>EXUFIBER^{MC} – Traitement des plaies.....</i>	<i>225</i>
	▪ <i>EXUFIBER AG+^{MC} – Traitement des plaies.....</i>	<i>229</i>
	▪ <i>MEPILEX XT^{MC} – Traitement des plaies.....</i>	<i>233</i>
	▪ <i>PHYSIOTULLE^{MC} – Traitement des plaies.....</i>	<i>236</i>
	▪ <i>PHYSIOTULLE AG^{MC} – Traitement des plaies.....</i>	<i>238</i>
	▪ <i>RESTORE^{MC} INTERFACE ARGENT – Traitement des plaies.....</i>	<i>240</i>
	▪ <i>Recommandations relatives aux demandes d'inscription visant l'ajout de formats à des pansements déjà inscrits.....</i>	<i>243</i>

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

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président : **Monsieur Roger Paquet**
Consultant

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

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

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

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

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

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

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

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

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS AUX FINS D'INSCRIPTION

- Président :** **Docteur Stéphane P. Ahern**, M.D., M.A., FRCPC, Ph. D.
Interniste-intensiviste, Montréal CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal
- Vice-président :** **Docteur Mathieu Bernier**, M.D., FRCPC, CSPQ
Cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval
- Membres :** **Madame Don-Kéléna Awissi**, B. Pharm., M. Sc., BCPS
Pharmacienne clinique, Montréal CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont)
- Madame Rosanna Baraldi**, M. Ps., M.A., Ph. D.
Professionnelle de recherche, Institut de la statistique du Québec
- Docteure Julie Bergeron**, B. Pharm., M.D., FRCPC
Interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)
- Docteur Jacques Bouchard**, M.D., C.C.M.F.
Médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval
- Madame Marie-France Boudreault**, inf. M. Sc.
Infirmière clinicienne, programme de nutrition parentérale à domicile, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec)
- Monsieur Marc Desmarais**, B. Pharm., D.P.H., M. Sc.
Pharmacien, consultant en affaires pharmaceutiques
- Docteur Vincent Gaudreau**, M.D., FRCPC
Pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval
- Monsieur Bernard Keating**, B. Th., M.A., Ph. D.
Professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval, professeur d'éthique, Faculté de pharmacie, Université Laval
- Docteur Bruno J. L'Heureux**, M.D., CSPQ
Médecin de famille, Polyclinique médicale Concorde
- Monsieur Jean Lachaine**, B. Pharm., Ph. D.
Pharmacien, pharmacoéconomiste, professeur agrégé, Université de Montréal

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

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

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

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

Spécialité des autres experts consultés dans le cadre des travaux de la mise à jour des listes dont l'entrée en vigueur est prévue le 4 octobre 2017 :

Dermatologie, cardiologie, endocrinologie, gastro-entérologie, hématologie, médecine interne, neurologie, oncologie médicale, pédiatrie, psychiatrie, rhumatologie et urologie.

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription, le refus ou le retrait de médicaments pour la *Liste des médicaments* du régime général ainsi que pour la *Liste des médicaments — Établissements*, qui entreront en vigueur le 4 octobre 2017, apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers traités pour cette mise à jour des listes des médicaments.

1 SECTION RÉGULIÈRE DE LA LISTE

1.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS

ACCU-CHEK GUIDE^{MC} – Mesure de la glycémie

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Accu-Chek Guide

Dénomination commune : Réactif quantitatif du glucose dans le sang

Fabricant : Roche SD

Forme : Bandelette

Avis d'inscription à la liste du RGAM

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire la bandelette Accu-Chek Guide^{MC} sur la *Liste des médicaments* du régime général.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La bandelette Accu-Chek Guide^{MC} permet de déterminer quantitativement la concentration de glucose dans le sang grâce à une technologie électrochimique. Plusieurs bandelettes de mesure de la glycémie, utilisées avec différents systèmes, sont actuellement inscrites sur la *Liste des médicaments*. Il s'agit de la première évaluation des bandelettes Accu-Chek Guide^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La bandelette Accu-Chek Guide^{MC} est utilisée pour l'autosurveillance de la glycémie avec le glucomètre du même nom. Ce dernier répond à toutes les exigences d'exactitude et de précision fixées pour ces appareils (norme ISO 15197:2013). Par conséquent, l'INESSS est d'avis qu'elle satisfait au critère de la valeur thérapeutique puisqu'elle permet d'obtenir des résultats fiables.

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

Le prix de vente garanti par bandelette d'Accu-Chek Guide^{MC} est de 0,69 \$. Celui des autres bandelettes de glycémie déjà inscrites à la *Liste des médicaments* varie de 0,40 \$ à 0,82 \$.

Selon les statistiques de facturation à la RAMQ du 1^{er} avril 2016 au 31 mars 2017, le coût moyen pondéré de l'ensemble des bandelettes de glycémie inscrites à la *Liste des médicaments* est de 0,71 \$ par bandelette. Puisque le coût de la bandelette Accu-Chek Guide^{MC} est inférieur à ce coût moyen pondéré, l'INESSS est d'avis qu'elle satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

Il existe un choix étendu de bandelettes dans la *Liste des médicaments*. Ainsi, l'inscription des bandelettes Accu-Chek Guide^{MC} représenterait tout au plus un choix supplémentaire pour les patients qui effectuent une autosurveillance de leur glycémie.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a choisi une analyse basée sur les ordonnances pour calculer l'impact budgétaire. Selon lui, aucune expansion de marché n'est prévue avec l'ajout de sa bandelette. Les parts de marché attribuées au nouveau produit seraient de ■ % la première année, de ■ % la deuxième année et de ■ % la troisième.

Impact budgétaire net de l'inscription d'Accu-Chek Guide^{MC} sur la *Liste des médicaments*

Scénario ^a		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS	RAMQ	-79 339 \$	-129 314 \$	-179 965 \$	-388 618 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-427 481 \$
		Pour 3 ans, économies les plus faibles			-349 757 \$

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

L'INESSS considère comme réalistes les hypothèses des prévisions budgétaires présentées, compte tenu :

- des prévisions calculées en utilisant l'historique des données de facturation des bandelettes de glycémie à la RAMQ qui ne diffèrent pas trop de celles utilisées par le fabricant;
- des parts de marché jugées plausibles.

Ainsi, il est estimé que le budget de la RAMQ pourrait profiter d'économies d'environ 390 000 \$ dans les 3 premières années suivant l'inscription d'Accu-Chek Guide^{MC}.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent l'inscription de la bandelette Accu-Chek Guide^{MC} sur la *Liste des médicaments* du régime général. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Elle est considérée comme fiable pour l'autosurveillance de la glycémie puisque le glucomètre du même nom répond aux exigences d'exactitude et de précision pour ces appareils.
- Son coût est inférieur au coût moyen pondéré des autres bandelettes de glycémie déjà inscrites à la *Liste des médicaments*.
- Des économies d'environ 390 000 \$ seraient à prévoir pour le budget de la RAMQ pour les 3 années suivant son ajout.

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

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

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

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

CIPROFLOXACINE INJECTION USP^{MC} – Antibiotique

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Ciprofloxacin Injection USP

Dénomination commune : Ciprofloxacin

Fabricant : Hospira

Forme : Solution pour perfusion I.V.

Teneur : 2 mg/ml (100 ml et 200 ml)

Avis d'inscription à la Liste du RGAM

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Ciprofloxacin Injection USP^{MC} sur la *Liste des médicaments* du régime général.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacin Injection USP^{MC} est une solution pour perfusion intraveineuse de 2 mg/ml de ciprofloxacin, un antibiotique de la classe des quinolones. Il est indiqué « pour le traitement des patients qui présentent des infections imputables aux souches des microorganismes sensibles ». La ciprofloxacin en solution injectable, sous forme de minisac, est inscrite à la *Liste des médicaments – Établissements*. Les comprimés de ciprofloxacin sont inscrits aux deux listes des médicaments. Il s'agit d'une évaluation réalisée à l'initiative de l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la ciprofloxacin a été reconnue dans le passé pour le traitement de diverses infections. Selon les experts consultés, la ciprofloxacin en solution injectable est surtout utilisée pour traiter des infections causées par *Pseudomonas aeruginosa* ou tout autre bacille Gram négatif sensible. Lorsque l'usage de cet antibiotique est privilégié pour traiter une infection, la solution injectable répond à un besoin de santé chez les patients qui ne peuvent la recevoir par voie orale, en raison d'un problème de malabsorption soupçonné ou établi.

À la lumière de ces éléments, l'INESSS reconnaît toujours la valeur thérapeutique de la ciprofloxacin sous forme de solution injectable.

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

Le prix de vente garanti d'un minisac de ciprofloxacin à la concentration de 2 mg/ml est de 17,92 \$ pour un format de 100 ml et de 35,84 \$ pour un format de 200 ml. Sur la base d'une dose journalière variant de 400 mg à 1 200 mg pour un adulte dont la fonction rénale est normale, le coût quotidien de traitement s'étend de 35,84 \$ à 107,52 \$.

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

Sans une étude pharmacoéconomique permettant d'évaluer l'efficacité de la ciprofloxacine par rapport à un comparateur adéquat, l'INESSS ne peut se prononcer sur les critères économique et pharmacoéconomique.

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

Certaines bactéries Gram négatif sont susceptibles d'entraîner une infection des voies aériennes inférieures, une septicémie, une pyélonéphrite aiguë ou d'autres infections graves dont les conséquences peuvent être dramatiques si elles ne sont pas traitées adéquatement. Il est essentiel de disposer de plusieurs options de traitement, car la résistance aux antibiotiques est devenue une préoccupation importante au point de constituer un problème de santé publique. En milieu ambulatoire, la ciprofloxacine en solution injectable est rarement un premier choix de traitement. Toutefois, en cas d'intolérance ou de résistance aux antibiotiques habituellement utilisés pour traiter ces infections, la ciprofloxacine en solution injectable est un dernier recours pour les patients qui ne peuvent recevoir de traitement par la voie orale. De plus, l'absence de traitement alternatif pourrait prolonger indûment une hospitalisation.

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire est basée sur les données historiques de facturation de la RAMQ de la ciprofloxacine en solution injectable lorsque ce produit était inscrit. L'INESSS a considéré un nombre moyen de 35 ordonnances par année, ce qui correspond au traitement de 18 patients.

Impact budgétaire de l'inscription de Ciprofloxacine Injection USP^{MC} sur la *Liste des médicaments*

Scénario INESSS	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	10 103 \$	10 103 \$	10 103 \$	30 309 \$
Nombre d'ordonnances	35	35	35	105
IMPACT NET^b				
RAMQ	11 073 \$	11 073 \$	11 073 \$	33 219 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			26 342 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			52 684 \$

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

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

c Les estimations sont basées sur une dose quotidienne de 400 mg pour 7 jours, pour 35 ordonnances.

d Les estimations sont basées sur une dose quotidienne de 400 mg pour 14 jours, pour 35 ordonnances.

Considérant une dose moyenne quotidienne de 730 mg et une durée moyenne de 4,7 jours par ordonnance, les coûts sur le budget de la RAMQ seraient d'environ 33 000 \$ dans les 3 premières années suivant son inscription.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent d'inscrire Ciprofloxacine Injection USP^{MC} sur la *Liste des médicaments* du régime général. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

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

- La valeur thérapeutique de la ciprofloxacine en solution injectable a déjà été reconnue par l'INESSS.
- Lorsque l'usage de la ciprofloxacine est le choix à privilégier pour traiter une infection, la solution injectable répond à un besoin de santé chez les patients qui ne peuvent la recevoir par voie orale.
- Il n'est pas possible de se prononcer sur l'efficacité de la ciprofloxacine en solution injectable.
- L'absence de traitement alternatif pourrait prolonger indûment une hospitalisation.
- L'inscription de la ciprofloxacine en solution injectable générerait des coûts d'environ 33 000 \$ au budget de la RAMQ dans les 3 prochaines années.

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

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

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

FIASP^{MC}, FIASP^{MC} PENFILL^{MC} ET FIASP^{MC} FLEXTOUCH^{MC} – Diabète

OCTOBRE 2017

Marques de commerce : Fiasp, Fiasp Penfill et Fiasp FlexTouch

Dénomination commune : Insuline aspart

Fabricant : N.Nordisk

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneurs : 100 U/ml (3 ml et 10 ml)

Avis d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Fiasp^{MC}, Fiasp^{MC} Penfill^{MC} et Fiasp^{MC} FlexTouch^{MC} sur les listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Fiasp^{MC} est une nouvelle formulation d'insuline aspart, une insuline recombinante à action rapide indiquée pour « le traitement des patients adultes atteints de diabète sucré, qui ont besoin d'insuline prandiale pour maîtriser l'hyperglycémie ». La formulation de Fiasp^{MC} diffère de celle de l'insuline aspart actuellement inscrite sur les listes (NovoRapid^{MC}, NovoRapid^{MC} Penfill^{MC} et NovoRapid^{MC} FlexTouch^{MC}), notamment par l'ajout de niacinamide, afin d'accroître la vitesse d'absorption initiale lors de l'injection. Fiasp^{MC} doit être administré au début du repas (0 à 2 minutes avant le début du repas) et peut, si nécessaire, être injecté jusqu'à 20 minutes après le début du repas. D'autres analogues de l'insuline à action rapide sont actuellement inscrits sur les listes, soit l'insuline glulisine (Apidra^{MC} et Apidra^{MC} Solostar) et l'insuline lispro (Humalog^{MC} et Humalog^{MC} Kwikpen). Il s'agit de la première évaluation de Fiasp^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de Heise (2017) ainsi que les essais ONSET1 (Russel-Jones 2017) et ONSET2 (Bowering 2017) sont retenus pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Étude pharmacocinétique et pharmacodynamique

L'étude de Heise est un essai à répartition aléatoire, réalisé à double insu et en chassé-croisé chez 48 diabétiques de type 1 placés sous clamps euglycémiques. Elle a pour but de comparer les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de Fiasp^{MC} à ceux de NovoRapid^{MC}. Plusieurs paramètres reflétant la cinétique de l'exposition à l'insuline aspart ainsi que ses effets pharmacodynamiques sont évalués. Les résultats démontrent que l'exposition à l'insuline aspart ainsi que son effet hypoglycémiant apparaissent et s'estompent plus rapidement avec Fiasp^{MC} qu'avec NovoRapid^{MC}. La concentration maximale atteinte avec Fiasp^{MC} est légèrement supérieure, mais l'exposition globale évaluée à l'aide de l'aire sous la courbe de l'insulinémie est semblable pour les deux formulations.

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

Études cliniques

Les études ONSET1 et ONSET2 sont des essais multicentriques de phase III à répartition aléatoire, contrôlés, réalisés en groupes parallèles et d'une durée de 26 semaines. Elles ont pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de Fiasp^{MC} à celles de NovoRapid^{MC}. Elles ont été réalisées respectivement chez 1 143 diabétiques de type 1 et 689 diabétiques de type 2, dont les glycémies n'étaient pas contrôlées adéquatement, malgré leur traitement. Ce dernier consistait en une insulinothérapie selon un schéma de type basal-bolus chez les patients de l'étude ONSET1 alors que les patients de l'étude ONSET2 étaient traités avec une insuline basale associée à au moins un antidiabétique oral. La metformine était toutefois le seul antidiabétique oral autorisé pendant l'étude. La répartition aléatoire a été réalisée à l'issue d'une période de préinclusion de 8 semaines, destinée à optimiser le traitement avec l'insuline basale.

Les patients de l'étude ONSET1 ont été répartis pour recevoir Fiasp^{MC} ou NovoRapid^{MC}, tous deux administrés à double insu au début du repas, ou bien Fiasp^{MC} injecté 20 minutes après le début du repas, à devis ouvert. L'étude ONSET2 compare les deux formulations administrées à double insu au début du repas. Les doses d'insuline étaient titrées de façon à atteindre des glycémies de 4 à 6 mmol/l avant chaque repas et au coucher.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) après 26 semaines de traitement par rapport à sa valeur initiale. Le critère de non-infériorité est satisfait si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) pour la différence entre les formulations sur ce paramètre est inférieure ou égale à 0,4 %. Les principaux résultats de ces études sont présentés dans le tableau qui suit.

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

Principaux résultats des études ONSET1 (Russel-Jones 2017) et ONSET2 (Bowering 2017)

Paramètre d'évaluation (semaine 26)	ONSET1			ONSET2	
	Fiasp ^{MC} prandiale (n = 381)	Fiasp ^{MC} 20 min PC (n = 380)	NovoRapid ^{MC} prandiale (n = 382)	Fiasp ^{MC} prandiale (n = 345)	NovoRapid ^{MC} prandiale (n = 344)
Efficacité					
HbA _{1c} ^a (IC95 %)	-0,15 % (-0,23 à -0,07) ^b	0,04 % (-0,04 à 0,12) ^b	s.o.	-0,02 (-0,15 à 0,10) ^b	s.o.
GPP 2 h PC ^c (IC95 %)	-0,67 mmol/l (-1,29 ; -0,04)	0,3 mmol/l (-0,34 à 0,93) ^d	s.o.	0,36 mmol/l (-0,81 à 0,08)	s.o.
Innocuité					
Hypoglycémie ^d Ratio incidence ^e (IC95 %)	92,7 % 1,01 (0,88 à 1,15)	95,0 % 0,92 (0,81 à 1,06)	97,4 % s.o.	76,8 % 1,09 (0,88 à 1,36)	73,3 %
Hypoglycémie grave ^f	6,7 %	8,0 %	8,4 %	3,2 %	3,8 %

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 % pour la différence par rapport à la formulation régulière d'insuline aspart; GPP : Glycémie postprandiale; HbA_{1c} : Valeur d'hémoglobine glyquée; PC : Après le début du repas test; s.o : Sans objet.

a Différence estimée pour la variation de l'HbA_{1c} par rapport à NovoRapid^{MC}.

b La non-infériorité est démontrée si la borne supérieure de l'IC95 % est inférieure à 0,4 %.

c Différence estimée pour la variation de la glycémie postprandiale 2 heures après un repas test par rapport à NovoRapid^{MC}.

d Proportion de patients ayant subi au moins un épisode d'hypoglycémie grave ou confirmé.

e Rapport du taux d'incidence des épisodes d'hypoglycémie survenus dans le groupe ayant reçu Fiasp^{MC} par rapport à celui ayant reçu la formulation régulière.

f Proportion de patients ayant subi au moins un épisode d'hypoglycémie grave. Une hypoglycémie grave est définie selon la classification de l'Association américaine du diabète ainsi que par une mesure de la glycémie < 3,1 mmol/l, qu'elle soit ou non associée à des symptômes évocateurs d'une hypoglycémie.

Les doses d'insuline administrées étaient semblables entre les groupes. Par ailleurs, la variation de poids observée était faible dans les deux études (environ 1 kg et 2,7 kg, respectivement) et comparable dans chacun des groupes. Les caractéristiques de départ des patients inclus dans ces essais cliniques sont détaillées et comparables. Leurs populations sont représentatives de celle qui est traitée au Québec. Le choix du comparateur, du paramètre d'évaluation ainsi que du seuil de non-infériorité pour ce dernier est adéquat. Par conséquent, la validité externe de ces essais est jugée convenable.

Finalement, les résultats de ces études jugées de bonne qualité méthodologique démontrent que Fiasp^{MC} produit une réduction de l'HbA_{1c} non inférieure à celle de NovoRapid^{MC}, tant chez les diabétiques de type 1 que chez ceux de type 2, et qu'il réduit l'ampleur des pics glycémiques postprandiaux chez les diabétiques de type 1 s'il est pris au début du repas.

Innocuité

La proportion de sujets ayant rapporté des événements indésirables liés au traitement était comparable entre Fiasp^{MC} et NovoRapid^{MC}. Aucune différence n'a été révélée en ce qui a trait aux épisodes d'hypoglycémie graves ou confirmés. Il en est de même pour les autres paramètres d'innocuité. La survenue d'épisodes d'hypoglycémie est toutefois plus fréquente dans les deux heures suivant le début du repas test dans les groupes ayant reçu Fiasp^{MC}. Ces hypoglycémies sont une conséquence directe du profil pharmacocinétique de la nouvelle formulation. Le profil d'innocuité des deux formulations est toutefois jugé comparable.

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

Besoin de santé

La normalisation des glycémies chez les personnes diabétiques a pour objectif de réduire le risque de complications cardiovasculaires. Les valeurs cibles d'HbA_{1c} sont individualisées en fonction, notamment, de l'existence ou non de complications, de l'espérance de vie des patients et du risque d'hypoglycémies graves. Un contrôle glycémique optimal repose sur l'atteinte de valeurs de glycémie à jeun et de glycémies postprandiales comprises dans des intervalles cibles déterminés.

Fiasp^{MC} constitue un choix additionnel d'analogue rapide de l'insuline. Son utilisation diminue l'ampleur des pics glycémiques postprandiaux chez les diabétiques de type 1. Or, les glycémies postprandiales contribuent de façon significative à l'équilibre glycémique chez les personnes dont les valeurs à jeun sont comprises dans l'intervalle visé, mais qui n'atteignent pas la cible d'HbA_{1c}. Bien que la mesure dans laquelle Fiasp^{MC} permettrait d'optimiser le contrôle glycémique chez cette catégorie de patients ne soit pas connue à ce jour, ce nouvel analogue pourrait se révéler bénéfique pour certains d'entre eux. En raison de sa rapidité d'action, Fiasp^{MC} s'avèrerait néanmoins une option inenvisageable chez un patient atteint de gastroparésie, puisque l'écart entre la cinétique de l'insuline et celle de la vidange gastrique entraînerait un risque important d'hypoglycémies postprandiales.

En outre, lorsqu'il est administré 20 minutes après le début du repas, Fiasp^{MC} permet d'obtenir une réduction de l'HbA_{1c} non inférieure à celle de NovoRapid^{MC}. Ce régime d'administration flexible pourrait se révéler avantageux dans certaines situations ponctuelles ou pour certains patients. Ceux ayant un emploi nécessitant de la vigilance et dont le repas peut être interrompu en raison de leurs activités professionnelles en sont un exemple. Toutefois, Fiasp^{MC} doit être administré au début du repas pour la majorité des patients puisque ce schéma posologique permet, en plus d'obtenir une réduction de l'HbA_{1c} non inférieure à celle de NovoRapid^{MC}, d'améliorer les glycémies postprandiales.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la nouvelle formulation d'insuline aspart satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

Motifs de la position unanime

- L'efficacité de Fiasp^{MC} est non inférieure à celle de NovoRapid^{MC} pour réduire l'HbA_{1c}.
- Fiasp^{MC} permet de diminuer l'ampleur des pics glycémiques postprandiaux chez les diabétiques de type 1 lorsqu'il est administré au début du repas.
- Le profil d'innocuité des deux formulations est jugé comparable.
- Fiasp^{MC} constitue un choix additionnel d'analogue rapide de l'insuline. Son régime d'administration flexible et son effet sur les glycémies postprandiales pourraient se révéler avantageux pour certains patients.

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

Le prix de vente garanti d'un stylo jetable ou d'une cartouche de 3 ml est de 10,16 \$ et celui d'une fiole de 10 ml est de 25,37 \$. Le prix d'une unité d'insuline de Fiasp^{MC} administrée en stylo (0,0339 \$) est identique à celui de NovoRapid^{MC}. De plus, il est inférieur à celui d'Humalog^{MC}.

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

(0,0343 \$) et supérieur à celui d'Apidra^{MC} (0,0323 \$ ou 0,0327 \$). Quant au prix d'une unité d'insuline de Fiasp^{MC} en fiole (0,02537 \$), il se compare de manière similaire à celui des autres produits (0,02450 \$ à 0,0262 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre Fiasp^{MC} et NovoRapid^{MC}. Cette étude a pour objectif de comparer ces deux produits chez des patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2. Considérant l'ensemble de ces éléments, il apparaît que le coût de traitement annuel pour un même nombre d'unités d'insuline par jour avec Fiasp^{MC} est identique à celui de NovoRapid^{MC}.

L'INESSS est d'avis qu'une analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat, puisque l'efficacité de Fiasp^{MC} est non inférieure à celle de NovoRapid^{MC} et que le profil d'innocuité des deux formulations est jugé comparable. Toutefois, l'utilisation de NovoRapid^{MC} comme unique comparateur n'apparaît pas adéquate. L'inclusion des autres analogues de l'insuline à action rapide Apidra^{MC} et Humalog^{MC} est jugée préférable, puisqu'ils ont été jugés d'efficacité semblable par le passé. Il ressort de l'analyse que le coût moyen pondéré d'une unité d'insuline de Fiasp^{MC}, en stylo ou en fiole (0,0336 \$), est inférieur à celui de ses comparateurs (0,0337 \$). Ainsi, Fiasp^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur des données de facturation, ainsi que sur différentes hypothèses appuyées par des données non publiées. Il y est supposé que :

- le nombre d'ordonnances normalisées à 30 jours d'analogues de l'insuline à action rapide serait de ■ en 2016-2017 et augmenterait de manière linéaire au cours des 3 prochaines années;
- parmi ces ordonnances, Fiasp^{MC} accaparerait ■ % du marché à l'année 1, ■ % à l'année 2 et ■ % à l'année 3;
- les parts de marché proviendraient d'Apidra^{MC}, d'Humalog^{MC}, d'Humulin^{MC}, de Novolin^{MC} et de NovoRapid^{MC}, ■.

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

Impact budgétaire de l'inscription de Fiasp^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement des patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant	RAMQ	\$	\$	\$	\$
	Nombre d'ordonnances				
INESSS	RAMQ	244 732 \$	845 723 \$	1 417 075 \$	2 507 530 \$
	Nombre d'unités ^b	23 670	81 795	137 054	242 519
IMPACT NET					
Fabricant ^a	RAMQ	\$	\$	\$	\$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			\$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			\$
INESSS ^c	RAMQ	-534 \$	-1 748 \$	-2 779 \$	-5 061 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^d			-6 327 \$
		Pour 3 ans, économies les plus faibles ^e			-3 796 \$

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

b Le nombre d'unités provient à 99 % des stylos ou des cartouches et à 1 % des fioles.

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

d Les estimations tiennent compte d'une augmentation de 25 % des parts de marché de Fiasp^{MC}.

e Les estimations tiennent compte d'une diminution de 25 % des parts de marché de Fiasp^{MC}.

L'INESSS est en accord avec la majorité des hypothèses du fabricant. Toutefois, les insulines à action régulière Humulin^{MC} et Novolin^{MC} n'ont pas été retenues comme comparateurs pertinents, en raison de leur profil d'efficacité et d'innocuité différent de celui des insulines à action rapide. Les prévisions ont également été révisées d'après les données de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2016 au 31 mars 2017. Ainsi, des économies d'environ 5 000 \$ seraient générées durant les trois prochaines années suivant l'inscription de Fiasp^{MC}. Toutefois, la valeur des parts de marché peut influencer sur le résultat de l'estimation. Des analyses portant sur ce paramètre ont montré que les économies pour la RAMQ pourraient varier de 3 800 \$ à 6 300 \$.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'il est raisonnable d'inscrire la formulation ultra-rapide d'insuline aspart sur les listes des médicaments.

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

Motifs de la position unanime

- L'efficacité de Fiasp^{MC} est non inférieure à celle de NovoRapid^{MC} pour réduire l'HbA_{1c}.
- Fiasp^{MC} permet de diminuer l'ampleur des pics glycémiques postprandiaux chez les diabétiques de type 1 lorsqu'il est administré au début du repas.
- Le profil d'innocuité des deux formulations est jugé comparable.
- Fiasp^{MC} constitue un choix additionnel d'analogue rapide de l'insuline. Son régime d'administration flexible et son effet sur les glycémies postprandiales pourraient se révéler avantageux pour certains patients.
- Avec une efficacité et une innocuité jugées comparables et un coût de traitement

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

moins élevé que le coût moyen pondéré des insulines à action rapide, Fiasp^{MC} est efficient.

- Son inscription génèrerait des économies au budget de la RAMQ estimées à près de 5 000 \$ pour les trois prochaines années.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bowering K, Case C, Harvey J, et coll.** Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: The onset 2 trial. Diabetes Care. 2017 [Epub ahead of print].
- **Heise T, Zijlstra E, Nosek L, et coll.** Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized, double-blind, crossover trial. Diabetes Obes Metab. 2017; 19(2):208-15.
- **Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et coll.** Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-Target, randomized, parallel-group trial (Onset 1). Diabetes Care. 2017 [Epub ahead of print].

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

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

KYLEENA^{MC} – Contraception

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Kyleena

Dénomination commune : Lévonorgestrel

Fabricant : Bayer

Forme : Système intra-utérin

Teneur : 19,5 mg

Avis d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Kyleena^{MC} sur les listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Kyleena^{MC} est un système intra-utérin (SIU) libérant de façon continue 19,5 mg de lévonorgestrel, un progestatif, pendant une durée maximale de cinq ans, à raison d'une dose moyenne de 9 mcg par jour. Il est indiqué pour la contraception chez les femmes en âge de procréer, indépendamment de la parité. Plusieurs contraceptifs hormonaux pour utilisation par voie orale, vaginale, transdermique, intramusculaire ou intra-utérine sont inscrits sur les listes. Parmi ces derniers, deux autres SIU libérant du lévonorgestrel pendant une durée de trois ans (Jaydess^{MC}) ou de cinq ans (Mirena^{MC}) y figurent. Il s'agit de la première évaluation de Kyleena^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications évaluées, celles de Nelson (2013) et de Gemzell-Danielsson (2017) ont été retenues pour l'appréciation de la valeur thérapeutique.

La publication de Nelson rapporte les résultats à 3 ans d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire et réalisé à simple insu. Il vise à évaluer l'efficacité contraceptive et l'innocuité de deux SIU contenant au total 19,5 mg de lévonorgestrel (Kyleena^{MC}) et 13,5 mg de lévonorgestrel (Jaydess^{MC}). L'étude a été menée chez 2 884 femmes âgées de 18 à 35 ans, nullipares ou non et ayant un cycle menstruel régulier. Le paramètre principal d'évaluation est le taux de grossesse exprimé par l'indice de Pearl, soit le nombre de grossesses par 100 années-femmes. À la fin de cette étude, toutes les patientes qui recevaient Kyleena^{MC} avaient la possibilité de poursuivre la contraception dans une phase de prolongation, jusqu'à concurrence de 5 ans. Les résultats de cette prolongation sont documentés dans la publication de Gemzell-Danielsson. Les principaux résultats à 3 ans et à 5 ans, sur l'ensemble d'analyse intégrale, sont les suivants.

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

Principaux résultats d'efficacité des publications de Nelson (2013) et de Gemzell-Danielsson (2017)

Paramètre d'évaluation	Nelson (3 ans)		Gemzell-Danielsson (5 ans)
	Kyleena ^{MC} (n = 1 452)	Jaydess ^{MC} (n = 1 432)	Kyleena ^{MC} (n = 707)
Indice de Pearl ^a (non ajusté) (IC95 %)	0,31 (0,15 à 0,57) p = 0,913 ^b	0,33 (0,16 à 0,6)	0,29 (0,16 à 0,5)
Taux d'échec cumulatif	1 %	0,9 %	1,4 %

a L'indice de Pearl s'exprime en nombre de grossesses par 100 années-femmes.

b Comparativement à Jaydess^{MC}.

c Le taux d'échec cumulatif est estimé selon la méthode de Kaplan Meier.

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. Elle est cependant à simple insu, en raison de différences visibles entre les deux SIU.
- Elle inclut un nombre suffisant de femmes, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes.
- Les caractéristiques de base des patientes sont détaillées et similaires entre les groupes. La moyenne d'âge des femmes est de 27 ans et environ 40 % d'entre elles sont âgées de 25 ans ou moins. De plus, près de 40 % des femmes sont nullipares. La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Les femmes qui ont participé à la période de prolongation ont des caractéristiques semblables à celles de la population initiale.
- Les paramètres d'évaluation sont cliniquement pertinents.
- Près de 60 % des femmes ont terminé les 3 ans de l'étude et 38 % de celles réparties dans le groupe Kyleena^{MC} ont utilisé ce SIU pendant 5 ans. Le taux d'attrition, bien qu'élevé, est similaire à ce qui est observé en général dans les études cliniques en contraception.
- Parmi les femmes qui ont quitté l'étude parce qu'elles désiraient une grossesse et chez qui des données de suivi étaient disponibles (n = 163), 71 % sont devenues enceintes dans les 12 mois qui ont suivi le retrait de Kyleena^{MC}, ce qui indique un retour à la fertilité.

Les résultats à 3 ans montrent que l'indice de Pearl obtenu avec Kyleena^{MC} ne se différencie pas de celui de Jaydess^{MC} (p = 0,913). La valeur de ces indices étant faible, cela indique que les deux SIU permettent d'obtenir une contraception efficace. De plus, les résultats de la phase de prolongation indiquent que l'indice de Pearl s'est maintenu avec Kyleena^{MC}, ce qui est rassurant quant à son efficacité contraceptive jusqu'à 5 ans d'utilisation. Les analyses de sous-groupes montrent que l'efficacité de Kyleena^{MC} sur une période de 5 ans n'est pas affectée par l'âge ou la parité; ces résultats doivent cependant être appréciés avec prudence, vu la puissance limitée de ces analyses.

Innocuité

En ce qui concerne le profil de saignements, les résultats à 3 ans révèlent que le nombre moyen de jours de saignements (y compris les microrragies) a diminué de façon semblable au fil du temps dans les deux groupes. L'incidence d'aménorrhée rapportée avec Kyleena^{MC} lors de la dernière période de référence de 90 jours de la phase de prolongation était de 22,6 %.

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

Les effets indésirables sont similaires entre les deux SIU et ceux les plus souvent rapportés incluent le kyste ovarien, l'acné, la dysménorrhée et les douleurs pelviennes ou abdominales. Sur une période de 3 ans, des expulsions partielles ou complètes sont survenues chez 3,6 % des femmes sous Kyleena^{MC} et 4,6 % sous Jaydess^{MC}. Le taux de discontinuation pour cause d'effets indésirables est également similaire entre les groupes, celui-ci étant survenu chez 19,1 % des patientes sous Kyleena^{MC} et 21,9 % sous Jaydess^{MC}. Seulement 4,7 % des femmes recevant Jaydess^{MC} et 4,9 % de celles sous Kyleena^{MC} ont cessé le traitement en raison de changement du profil des saignements. Parmi les grossesses survenues sur 5 ans avec Kyleena^{MC}, plus de la moitié (8 grossesses sur 13) étaient ectopiques.

Données comparatives

Aucune des études soumises ne permet de comparer l'utilisation de Kyleena^{MC} sur une période de 5 ans aux deux autres SIU actuellement disponibles, selon leur durée d'utilisation respective.

Besoin de santé

Les femmes souhaitant une méthode contraceptive ont différents choix, notamment les contraceptifs oraux ou les SIU. Ces derniers ont pour avantage d'avoir une efficacité qui ne dépend pas d'une prise quotidienne fidèle de la part de la femme. Ainsi, leur indice de Pearl en utilisation réelle est semblable à celui observé lors des études cliniques, ce qui n'est pas le cas avec les contraceptifs oraux. Lorsqu'une femme choisit un SIU comme méthode contraceptive, deux choix s'offrent présentement à elle (Jaydess^{MC} et Mirena^{MC}), ces derniers se différenciant principalement par leur durée d'action et leur taille. Kyleena^{MC} représente un choix supplémentaire parmi ces contraceptifs, principalement chez les femmes qui privilégieraient un SIU de petite taille et d'une durée de contraception de 5 ans. Ainsi, les experts sont d'avis que l'ajout d'une option à l'arsenal actuel de contraceptifs est bénéfique pour les patientes, car cela facilite le choix d'une méthode contraceptive efficace bien adaptée à leurs besoins.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Kyleena^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique comme méthode de contraception.

Motifs de la position unanime

- Kyleena^{MC} a une efficacité contraceptive démontrée sur une période de 5 ans.
- Au cours des trois premières années, le profil d'innocuité est similaire entre Kyleena^{MC} et Jaydess^{MC}.
- Kyleena^{MC} représente un choix supplémentaire de SIU pour les femmes désirant une contraception de longue durée.

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

Le prix de vente garanti de Kyleena^{MC} est de 326,06 \$. Sa durée d'utilisation recommandée de cinq ans et son coût sont identiques à ceux de Mirena^{MC}. En contrepartie, Kyleena^{MC} est plus dispendieux que Jaydess^{MC} (270,68 \$), pour lequel la durée d'utilisation recommandée est de trois ans.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a notamment soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer Kyleena^{MC} à Jaydess^{MC} et à

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

Mirena^{MC}, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces SIU. Effectuée selon une perspective sociétale et un horizon temporel de 5 ans, elle intègre les coûts d'acquisition des produits, des visites et des procédures médicales liées à leur utilisation, ainsi que les coûts de perte de productivité associée aux visites médicales.

Analyse de minimisation des coûts comparant Kyleena^{MC} à Jaydess^{MC} et à Mirena^{MC} pour la contraception, selon une perspective sociétale

	Fabricant	INESSS
	Coût de traitement ^a	Coût de traitement ^a
Kyleena ^{MC}	■ \$	723 \$
Jaydess ^{MC}	■ \$	1 077 \$
Mirena ^{MC}	■ \$	723 \$

a Parmi les coûts directs considérés, ceux d'acquisition incluent celui du système intra-utérin, des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée puisqu'il est d'avis que les SIU sont similaires quant à l'indice de Pearl, au profil de saignements et à l'innocuité. Dans son analyse, le salaire moyen des Québécoises et le coût moyen des services professionnels sont différents de ceux du fabricant. Il en découle que Kyleena^{MC} présente des économies de 354 \$ en comparaison à Jaydess^{MC} et n'engendre pas de coût supplémentaire par rapport à Mirena^{MC} sur un horizon temporel de 5 ans. En tenant compte de ce qui précède, l'INESSS juge que Kyleena^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Les grossesses non prévues résultent principalement de la non-utilisation de la contraception ou de son échec en raison d'une utilisation irrégulière ou incorrecte. L'efficacité des SIU étant la même en utilisation réelle l'emploi de Kyleena^{MC}, au même titre que l'emploi des autres SIU inscrits sur les listes, pourrait contribuer à réduire les grossesses non planifiées et les répercussions qui peuvent s'ensuivre chez les femmes, par exemple sur le plan psychosocial, l'éducation, l'emploi et la pauvreté. Le recours à l'avortement pourrait également être réduit.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement de Kyleena^{MC} qui repose sur les données de facturation des contraceptifs inscrits à la *Liste des médicaments*. Les hypothèses posées ne prévoient aucune modification de la taille du marché à la suite de l'inscription de Kyleena^{MC}. De plus, il est estimé que ce SIU capturerait ■ %, ■ % et ■ % du marché des contraceptifs au cours des 3 premières années suivant son inscription. Ces parts proviendraient de celles des contraceptifs oraux, de Jaydess^{MC}, de Mirena^{MC}, des timbres Evra^{MC}, de l'anneau Nuvaring^{MC} et de Depo-Provera^{MC} à la hauteur de ■ %, ■ %, ■ %, ■ %, ■ % et ■ %, respectivement.

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

Impact budgétaire de l'inscription de Kyleena^{MC} sur la *Liste des médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Nombre d'utilisatrices	■	■	■	■
INESSS	RAMQ	258 256 \$	466 026 \$	654 641 \$	1 378 923 \$
	Nombre d'utilisatrices	792	1 429	2 008	4 229
IMPACT NET					
Fabricant ^a	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Nombre d'utilisatrices	■	■	■	■
INESSS ^b	RAMQ	-320 364 \$	-578 100 \$	-812 075 \$	-1 710 539 \$
	Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^c			-374 535 \$

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

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

c Les estimations considèrent que les parts de marché ne proviendraient que des autres systèmes intra-utérins.

La plupart des hypothèses émises par le fabricant sont jugées adéquates. Toutefois, l'INESSS détermine la taille du marché à partir du nombre d'utilisatrices de contraception relevé dans les statistiques de facturation de la RAMQ, dans la période du 1^{er} avril 2016 au 31 mars 2017, tandis que le fabricant utilise plutôt le nombre de réclamations. Ainsi, il estime un nombre d'unités de Kyleena^{MC} inférieur à celui retenu par le fabricant, ce qui réduit les économies anticipées.

À la suite de cette modification, l'INESSS prévoit que l'inscription de Kyleena^{MC} sur la *Liste des médicaments* pourrait générer des économies d'environ 1,7 M\$ au cours des 3 premières années sur le budget de la RAMQ.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Kyleena^{MC} sur les listes des médicaments comme méthode de contraception.

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

Motifs de la position unanime

- L'efficacité contraceptive de Kyleena^{MC} sur une durée de 5 ans est démontrée.
- Le profil d'efficacité et d'innocuité de Kyleena^{MC} est jugé comparable à celui des autres SIU inscrits sur les listes.
- Sur un horizon de 5 ans, le coût de Kyleena^{MC} est équivalent ou inférieur à celui des autres SIU.
- Des économies d'environ 1,7 M\$ sont estimées pour le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant son inscription.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Gemzell-Danielsson K, Apter D, Dermout S, et coll. Evaluation of a new, low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system over 5 years of use. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017;210:22-8.

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

- **Nelson A, Apter D, Hauck B, et coll.** Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;122(6):1205-13.

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

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

ODEFSEY^{MC} – Infection par le VIH

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Odefsey

Dénomination commune : Emtricitabine/rilpivirine (chlorhydrate de)/ténofovir alafénamide (hémifumarate de)

Fabricant : Gilead

Forme : Comprimé

Teneur : 200 mg – 25 mg – 25 mg

Avis d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Odefsey^{MC} est un comprimé d'association à doses fixes d'emtricitabine, de rilpivirine et de ténofovir alafénamide. La rilpivirine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH-1 alors que l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide sont des inhibiteurs nucléosidiques (INTI) de cette même enzyme. Odefsey^{MC} est indiqué « comme traitement complet des adultes infectés par le VIH-1 qui ne présentent aucune mutation connue associée à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou au FTC, et dont la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies/ml ».

Actuellement, cinq associations à doses fixes d'antirétroviraux sont inscrites sur les listes des médicaments comme traitement complet de l'infection par le VIH-1 : Atripla^{MC} (emtricitabine/éfavirenz/ténofovir disoproxil), Complera^{MC} (emtricitabine/rilpivirine/ténofovir disoproxil), Stribild^{MC} (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil), Triumeq^{MC} (dolutégravir/abacavir/lamivudine) et Genvoya^{MC} (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide). Odefsey^{MC} inclut les composants de Complera^{MC}, à l'exception du ténofovir disoproxil, qui est remplacé par le ténofovir alafénamide. Ce dernier est un agent de deuxième génération, développé dans l'objectif de réduire la toxicité rénale et osseuse observée avec le ténofovir disoproxil.

D'autres antirétroviraux, combinés avec un traitement de base optimisé, peuvent également être administrés pour le traitement de l'infection par le VIH-1, tels que l'atazanavir (Reyataz^{MC}), le darunavir (Prezista^{MC}), le dolutégravir (Tivicay^{MC}), le raltégravir (Isentress^{MC}) et la rilpivirine (Edurant^{MC}). Les associations emtricitabine/ténofovir disoproxil (Truvada^{MC}) et abacavir/lamivudine (Kivexa^{MC} et versions génériques) sont les traitements de base optimisés les plus souvent utilisés et ceux préconisés au Québec. Il s'agit de la première évaluation d'Odefsey^{MC} par l'INESSS.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de bioéquivalence 1159 (Zack 2016) ainsi que les études de non-infériorité 1160 (DeJesus 2017) et 1216 (Orkin 2017) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Bioéquivalence

L'étude 1159 est un essai en chassé-croisé de phase I, à répartition aléatoire et à devis ouvert mené chez 96 sujets sains. Elle a pour but d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques des composants d'Odefsey^{MC} (200 mg – 25 mg – 25 mg) avec leur produit de référence, Edurant^{MC} (rilpivirine 25 mg) et ceux contenus dans Genvoya^{MC} (emtricitabine 200 mg et ténofovir alafénamide 10 mg). Les participants ont été répartis selon un ordre variable pour recevoir chacun des traitements avec aliments afin d'assurer une absorption optimale de la rilpivirine. Les résultats montrent que la composante rilpivirine dans Odefsey^{MC} est bioéquivalente à celle d'Edurant^{MC}. De plus, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide d'Odefsey^{MC} sont bioéquivalents à ceux contenus dans Genvoya^{MC}. En effet, les intervalles de confiance (IC) à 90 % des ratios de la surface sous la courbe et de la concentration plasmatique maximale pour chacune des comparaisons sont compris entre 80 % et 125 %. L'exposition plasmatique au ténofovir alafénamide 25 mg d'Odefsey^{MC} est comparable à celle du 10 mg contenu dans Genvoya^{MC} en raison de la présence du cobicistat, agent de potentialisation qui a pour effet d'augmenter l'absorption du ténofovir alafénamide au niveau intestinal.

Patients recevant Atripla^{MC} et transférant à Odefsey^{MC}

L'étude 1160 est un essai de non-infériorité de phase IIIb multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du transfert d'Atripla^{MC} à Odefsey^{MC} par rapport à celles du maintien du traitement avec Atripla^{MC}. Elle a été réalisée chez 875 adultes infectés par le VIH-1 et présentant une suppression virologique (charge virale inférieure à 50 copies/ml) depuis au moins 6 mois avec Atripla^{MC}. De plus, les sujets présentaient une clairance de la créatinine d'au moins 50 ml/min et une absence de résistance virale à l'éfavirenz, à la rilpivirine, à l'emtricitabine et au ténofovir. Atripla^{MC} et Odefsey^{MC} ont été administrés à raison d'un comprimé par jour. L'objectif d'évaluation principal était la proportion de patients présentant une charge virale inférieure à 50 copies/ml à la semaine 48. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'IC95 % de la différence entre les groupes est supérieure à -8 %. La supériorité a également été évaluée. Celle-ci était démontrée si la borne inférieure de l'IC95,001 % était supérieure à 0. Les principaux résultats obtenus à 48 semaines chez la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'étude 1160 (DeJesus 2017)

Paramètre d'évaluation à la semaine 48	Transfert à Odefsey ^{MC} (n = 438)	Poursuite d'Atripla ^{MC} (n = 437)	Différence entre les groupes (IC95 %) ^a ou (IC95,001 %) ^b ou valeur p
EFFICACITÉ			
Proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml	90 %	92 %	-2,0 % (-5,9 % à 1,8 %) ^{a,b}
Proportion de patients ayant eu un échec virologique	1 %	1 %	0,2 % (-1,4 % à 1,8 %) ^c
INNOCUITÉ			
Variation moyenne en pourcentage de la densité minérale osseuse de la hanche	1,28 % (n = 347)	-0,13 % (n = 367)	p < 0,0001
Variation moyenne en pourcentage de la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale	1,65 % (n = 351)	-0,05 % (n = 369)	p < 0,0001

a Intervalle de confiance à 95 % pour la non-infériorité de l'objectif d'évaluation principal.

b Intervalle de confiance à 95,001 % pour la supériorité de l'objectif d'évaluation principal.

c Intervalle de confiance à 95,001 % pour la non-infériorité sur le paramètre secondaire d'efficacité.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre important de sujets, la répartition aléatoire est adéquate et il y a peu de pertes au suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. La majorité d'entre eux sont des hommes (87 %) de race caucasienne (67 %). La population étudiée représente bien celle qui serait traitée au Québec, ce qui appuie la validité externe.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent.
- Atripla^{MC} est un comparateur approprié puisqu'il s'agit d'une option utilisée en première intention de traitement de l'infection par le VIH-1.
- La marge de non-infériorité de -8 % sélectionnée est adéquate.

Les résultats démontrent la non-infériorité d'Odefsey^{MC} par rapport à Atripla^{MC} pour l'objectif de traitement visé. La supériorité n'est toutefois pas démontrée. Les résultats de l'analyse *per protocole* confirment aussi la non-infériorité d'Odefsey^{MC} pour cet objectif (99 % contre 99 %, pour une différence entre les groupes de -0,0 %, IC95,001 % : -1,7 % à 1,5 %). De plus, Odefsey^{MC} est non inférieur à Atripla^{MC} en ce qui concerne la proportion de patients ayant eu un échec virologique à la semaine 48.

En ce qui a trait à l'innocuité, les résultats montrent une augmentation de la densité minérale osseuse de la hanche et de la colonne vertébrale chez les patients du groupe Odefsey^{MC} et une stabilisation ou légère réduction de ces deux paramètres chez ceux du groupe Atripla^{MC}. Ces données sont intéressantes, mais l'effet d'un traitement incluant le ténofovir alafénamide sur le risque de fracture à plus long terme reste à démontrer. Par ailleurs, la proportion d'effets indésirables liés au traitement est de même ampleur chez les patients recevant Odefsey^{MC} (13 %) et ceux ayant poursuivi leur traitement initial (10 %). Les effets indésirables les plus

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

fréquemment rapportés sont les infections des voies respiratoires supérieures, la nasopharyngite, la toux et les maux de tête. Les effets indésirables sérieux liés au traitement sont rares (0 % contre < 1 %) et les abandons prématurés de la thérapie le sont également (3 % contre 2 %). En somme, Odefsey^{MC} est aussi bien toléré qu'Atripla^{MC}.

Patients recevant Complera^{MC} et transférant à Odefsey^{MC}

L'étude 1216 a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du transfert de Complera^{MC} à Odefsey^{MC} par rapport à celles du maintien du traitement avec Complera^{MC}. Le devis, les caractéristiques des patients inclus et le paramètre d'évaluation principal sont les mêmes que ceux de l'étude 1160. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 et les traitements ont été administrés à raison d'un comprimé par jour. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'IC95,001 % de la différence entre les groupes est supérieure à -8 %. Les principaux résultats obtenus à 48 semaines sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude 1216 (Orkin 2017)

Paramètre d'évaluation à la semaine 48	Transfert à Odefsey^{MC} (n = 316)	Poursuite de Complera^{MC} (n = 313)	Différence entre les groupes (IC95,001 %) ou valeur p
EFFICACITÉ			
Proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml	94 %	94 %	-0,3 % (-4,2 % à 3,7 %) ^a
Proportion de patients ayant eu un échec virologique	1 %	0 %	0,6 % (-0,6 % à 2,3 %) ^b
INNOCUITÉ			
Variation moyenne en pourcentage de la densité minérale osseuse de la hanche	1,04 % (n = 168)	-0,25 % (n = 165)	p < 0,0001
Variation moyenne en pourcentage de la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale	1,61 % (n = 172)	0,08 % (n = 168)	p < 0,0001

a Intervalle de confiance à 95,001 % pour la non-infériorité sur le paramètre d'évaluation principal.

b Intervalle de confiance à 95,001 % pour la non-infériorité sur le paramètre secondaire d'efficacité.

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de cette étude sont très similaires à ceux de l'étude 1160. Le choix de Complera^{MC} comme comparateur est approprié puisqu'il inclut les mêmes composants qu'Odefsey^{MC}, à l'exception du ténofovir disoproxil, remplacé par le ténofovir alafénamide, et puisqu'il s'agit d'une option utilisée en première intention de traitement.

Les résultats démontrent la non-infériorité d'Odefsey^{MC} par rapport à Complera^{MC} pour ce qui est du maintien d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml à la semaine 48. Les résultats de l'analyse *per protocole* confirment aussi la non-infériorité d'Odefsey^{MC} pour cet objectif (99 % contre 100 %, pour une différence entre les groupes de -0,7 %, IC95,001 % : -2,5 % à 0,7 %).

En ce qui concerne l'innocuité, les résultats à court terme montrent une augmentation de la densité minérale osseuse de la hanche et de la colonne vertébrale chez les patients du groupe Odefsey^{MC} et une stabilisation ou légère réduction de ces deux paramètres chez ceux du groupe Complera^{MC}. Toutefois, comme mentionné précédemment, des données à plus long terme sont

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

nécessaires afin de mieux apprécier les bénéfices d'un traitement incluant le ténofovir alafénamide sur l'innocuité osseuse. La proportion d'effets indésirables liés au traitement est de 6 % dans le groupe Odefsey^{MC} et de 12 % dans le groupe Complera^{MC}. Toutefois, un seul patient par groupe a abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable. En somme, Odefsey^{MC} est bien toléré; il a un profil d'innocuité comparable à celui de Complera^{MC}.

Comparaison avec les autres thérapies antirétrovirales

Actuellement, aucune étude ne permet de comparer l'efficacité et l'innocuité d'Odefsey^{MC} à celles des combinaisons préconisées en première intention de traitement de l'infection par le VIH-1 au Québec, telles que celles incluant un inhibiteur de l'intégrase (Genvoya^{MC}, Triumeq^{MC}, Tivicay^{MC} et Isentress^{MC}). Sur la base d'une mise en parallèle des études 1160 et 1216, avec les études des combinaisons préconisées en première intention de traitement, qui comporte certaines limites, l'efficacité d'Odefsey^{MC} apparaît semblable à celle des autres options. De plus, la prise en charge des effets indésirables d'Odefsey^{MC} apparaît globalement semblable à celle des autres thérapies antirétrovirales.

Besoin de santé

Bien que l'arsenal thérapeutique pour le traitement de cette infection soit assez vaste, il existe encore un besoin de nouveaux antirétroviraux aux profils de toxicité, de résistance et d'interaction médicamenteuse améliorés. De plus, considérant que les personnes atteintes du VIH-1 ont maintenant une espérance de vie qui s'apparente à celle de la population générale, il importe de réduire leurs comorbidités. Le ténofovir disoproxil, combiné à l'emtricitabine, fait partie des options préconisées comme traitement de base optimisé chez les patients au Québec. Il est connu que ce médicament peut, entre autres, occasionner de la toxicité rénale ou osseuse chez certains patients. Par conséquent, l'accessibilité à un médicament causant moins de ces toxicités constituerait un avantage. Odefsey^{MC}, qui contient une nouvelle formulation de ténofovir, représenterait une option additionnelle de traitement chez les patients recevant une thérapie antirétrovirale qui inclut du ténofovir disoproxil et qui leur occasionne de la toxicité rénale ou osseuse. Toutefois, bien qu'à court terme, la toxicité osseuse apparaisse moindre avec Odefsey^{MC} qu'avec certaines thérapies incluant le ténofovir disoproxil, son effet sur le risque de fracture à plus long terme reste à démontrer. Les données actuelles ne permettent donc pas de croire qu'Odefsey^{MC} comblerait ce besoin.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'Odefsey^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'infection par le VIH-1.

Motifs de la position unanime

- L'utilisation d'Odefsey^{MC}, en remplacement d'un traitement avec Atripla^{MC} ou Complera^{MC}, permet de maintenir l'efficacité thérapeutique obtenue avec ceux-ci chez les patients qui présentent une suppression virologique initialement.
- Odefsey^{MC} est aussi bien toléré qu'Atripla^{MC} ou Complera^{MC}.
- Bien que la toxicité osseuse apparaisse moindre avec Odefsey^{MC} qu'avec Atripla^{MC} ou Complera^{MC} à court terme, son effet sur le risque de fracture à plus long terme reste à démontrer.
- L'efficacité d'Odefsey^{MC} apparaît semblable à celle des autres combinaisons préconisées en première intention de traitement de l'infection par le VIH-1 au

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

Québec, que ce soit chez les patients naïfs aux antirétroviraux ou en suppression virologique.

- La prise en charge des effets indésirables d'Odefsey^{MC} apparaît globalement semblable à celle des autres thérapies antirétrovirales.
- Odefsey^{MC} représenterait une option additionnelle de traitement de l'infection par le VIH-1.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé d'Odefsey^{MC} est de ■■■ \$, ce qui porte son coût de traitement mensuel à ■■■ \$. Ce dernier est inférieur à celui des autres associations à doses fixes d'antirétroviraux ou combinaisons d'antirétroviraux (jusqu'à 1 502 \$), à l'exception d'Atripla^{MC} (1 174 \$), de Complera^{MC} (1 186 \$), des associations Prezista^{MC}/Norvir^{MC}/Kivexa^{MC} (967 \$) et Sustiva^{MC}/Truvada^{MC} (915 \$). Tous ces coûts incluent ceux des services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle se base sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité semblables entre Odefsey^{MC} et Complera^{MC}. L'analyse est réalisée sur un horizon temporel d'une journée et selon une perspective d'un ministère de la santé où seuls les coûts directs en médicaments sont considérés.

Analyse de minimisation des coûts comparant Odefsey^{MC} à différentes thérapies antirétrovirales pour le traitement de l'infection par le VIH-1, selon les lignes directrices du DHHS (2016)

Régime thérapeutique	Fabricant ^a	INESSS ^b
	Coût de traitement quotidien	Coût de traitement mensuel
Odefsey ^{MC}	■■■ \$	■■■ \$
Complera ^{MC g}	■■■ \$	sans objet
Coût moyen pondéré des régimes thérapeutiques recommandés ou de rechange ^c		1 298 \$ ^d

a Coût établi selon le prix de vente garanti de la *Liste des médicaments* de février 2017 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant celui des services professionnels du pharmacien.

b Coût établi selon le prix de vente garanti de la *Liste des médicaments* de février 2017 ou selon le prix soumis par le fabricant, incluant celui des services professionnels du pharmacien.

c Ceux-ci incluent Stribild^{MC}, Triumeq^{MC}, Atripla^{MC} et Complera^{MC}, ainsi que Tivicay^{MC}, Isentress^{MC}, Kaletra^{MC}, Prezista^{MC}/Norvir^{MC} et Reyataz^{MC}/Norvir^{MC} combinés à Truvada^{MC} et Prezista^{MC}/Norvir^{MC} combiné à Kivexa^{MC} ou ses génériques.

d Coût moyen pondéré calculé sur la base des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2016 au 31 mars 2017.

L'INESSS adhère à l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité semblables entre les régimes thérapeutiques recommandés ou de rechange, selon les lignes directrices du DHHS. Par conséquent, il juge qu'une analyse de minimisation des coûts comparant Odefsey^{MC} à l'ensemble de ceux-ci constitue un devis adéquat. Il ressort de cette analyse que le coût de traitement mensuel avec Odefsey^{MC} est inférieur au coût moyen pondéré des régimes thérapeutiques recommandés ou de rechange (1 298 \$). Par conséquent, il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur les données de facturation des régimes thérapeutiques recommandés ou de rechange du DHHS pour le traitement de première intention de l'infection par le VIH-1. Il s'agit de Tivicay^{MC}, Isentress^{MC}, Prezista^{MC}/ritonavir et Reyataz^{MC}/ritonavir, tous combinés à Truvada^{MC} ou Descovy^{MC}, de Prezista^{MC}/ritonavir combiné à Kivexa^{MC}, ainsi que d'Atripla^{MC}, Complera^{MC}, Stribild^{MC} et Triumeq^{MC}. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Les parts de marché d'Odefsey^{MC} seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % au cours des trois premières années suivant son inscription.
- Les parts de marché d'Odefsey^{MC} proviendraient exclusivement des patients traités avec Complera^{MC}.

Impact budgétaire de l'inscription d'Odefsey^{MC} sur la Liste des médicaments

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Nombre de personnes	■■■	■■■	■■■	■■■
INESSS	RAMQ	753 436 \$	1 665 881 \$	2 110 740 \$	4 530 057 \$
	Nombre d'ordonnances	■■■	■■■	■■■	■■■
IMPACT NET^a					
Fabricant	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
INESSS	RAMQ	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$

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

L'INESSS juge que l'analyse présentée par le fabricant est réaliste. Il a toutefois réalisé l'analyse à partir d'un nombre d'ordonnances normalisées de 30 jours provenant des données de facturation de la RAMQ. Cette modification ■■■■ sur les coûts estimés. Ainsi, il appert que l'inscription d'Odefsey^{MC} sur les listes n'engendrerait pas de coûts additionnels sur le budget de la RAMQ au cours des trois prochaines années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Odefsey^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH-1.

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

Motifs de la position unanime

- L'efficacité thérapeutique est maintenue chez les patients qui présentent une suppression virologique avec une thérapie incluant Atripla^{MC} ou Complera^{MC} et qui transfèrent à Odefsey^{MC}.
- Odefsey^{MC} est aussi bien toléré qu'Atripla^{MC} et Complera^{MC}.
- Bien qu'à court terme, la toxicité osseuse apparaisse moindre avec Odefsey^{MC}, son

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

effet sur le risque de fracture à plus long terme reste à démontrer.

- L'efficacité d'Odefsey^{MC} apparaît semblable à celle des autres combinaisons préconisées en première intention de traitement de l'infection par le VIH-1 au Québec, que ce soit chez les patients naïfs aux antirétroviraux ou en suppression virologique.
- Odefsey^{MC} représenterait une option additionnelle de traitement de l'infection par le VIH-1.
- Odefsey^{MC} constitue une option de traitement efficiente.
- Un impact nul est attendu sur le budget de la RAMQ au cours des trois années suivant son inscription.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, et coll.** Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV* 2017;4(5):e205-e213.
- **Department of Health and Human Services.** Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Juillet 2016. [En ligne. Page consultée le 15 juin 2017]: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- **Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, et coll.** Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV* 2017;4(5):e195-e204.
- **Zack J, Chuck S, Chu H, et coll.** Bioequivalence of the rilpivirine/emtricitabine/tenofovir alafenamide single-tablet regimen. *J Bioequiv Availab* 2016;8(2):49-54.

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

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

SMOFKABIVEN^{MC} PERIPHERAL – Alimentation parentérale

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : SmofKabiven Peripheral

Dénomination commune : Acides aminés/électrolytes/dextrose/lipides

Fabricant : Fresenius

Forme : Émulsion injectable

Teneur : 3,2 % – 0,4 % – 7,1 % – 2,8 %

Avis d'inscription à la Liste Établissements

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire SmofKabiven^{MC} Peripheral sur la *Liste des médicaments – Établissements*.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

SmofKabiven^{MC} Peripheral est une émulsion pour nutrition intraveineuse contenant des acides aminés, du dextrose, des lipides et des électrolytes, à des concentrations fixes. Il est à noter que les nutriments lipidiques de ce produit sont ceux de Smoflipid^{MC} inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Tous les constituants de cette formulation normalisée sont dans un même sac, mais dans trois compartiments séparés par des sceaux qui requièrent d'être rompus pour mélanger les ingrédients avant utilisation. Cette émulsion dite trois-en-un est indiquée « pour perfusion intraveineuse dans une veine périphérique ou centrale comme alimentation parentérale des patients adultes pour lesquels une alimentation par voie orale ou entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée ». Il existe présentement sur la liste précitée deux formulations trois-en-un (SmofKabiven^{MC} et SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free) destinées à un usage par voie centrale seulement. Sont inscrites également sur cette liste, d'autres formulations au conditionnement de même principe que celui des produits SmofKabiven^{MC}, mais à deux compartiments seulement. Il s'agit de la gamme deux-en-un des produits Travasol-Dextrose^{MC}, maintenant commercialisée sous le nom de Clinimix^{MC}, contenant des acides aminés et du dextrose à différentes teneurs. En ce qui a trait aux sources de lipides, Smoflipid^{MC} et Travamulsion^{MC} sont les deux seules émulsions figurant sur la liste. Il s'agit de la première évaluation de SmofKabiven^{MC} Peripheral par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique de SmofKabiven^{MC} Peripheral, l'évaluation de sa valeur nutritive a été réalisée, notamment au regard de la nature et de la teneur de ses nutriments, ainsi que de la pertinence de son conditionnement trois-en-un.

D'entrée de jeu, il faut mentionner que la composition des préparations magistrales ou normalisées, destinées à la nutrition parentérale par voie centrale ou périphérique, est comparable quant à la nature de leurs macronutriments. Toutefois, leurs teneurs varient selon

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

la voie d'administration. La voie périphérique est notamment utilisée lorsque les besoins énergétiques quotidiens ou la durée d'administration sont respectivement inférieurs à 1 800 kilocalories (kcal) et à 14 jours.

SmofKabiven^{MC} Peripheral répond aux conditions ci-dessus. En effet, ses teneurs en acides aminés et en dextrose se situent dans les limites usuelles pour la voie périphérique, soit respectivement de 2,5 % à 5 % et de 5 % à 10 %, et elles sont supérieures à 2 % en ce qui a trait aux lipides. De plus, son osmolarité est de 850 mOsm/l et l'apport énergétique fourni varie de 800 kcal à 1 300 kcal selon le format. Compte tenu de l'apport calorique fourni, SmofKabiven^{MC} Peripheral permet de combler des besoins nutritionnels de base ou modérément accrus. Il est donc prévisible que les besoins réels du patient ne soient pas totalement comblés, puisque l'osmolarité réduite du produit limite les quantités de nutriments à administrer. Cela explique en partie pourquoi la nutrition parentérale par voie périphérique est souvent utilisée en complément à la nutrition entérale ou en attendant l'installation du cathéter veineux central requis pour amorcer l'alimentation par voie centrale.

Selon le guide clinique de l'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) (Boullata 2014), les concentrations minimales des macronutriments requises pour garantir la stabilité maximale d'un mélange pour la nutrition parentérale sont de 4 % pour les acides aminés, de 10 % pour le dextrose et de 2 % pour les lipides. Il s'avère que SmofKabiven^{MC} Peripheral ne respecte pas ces normes, tout comme d'ailleurs son principal comparateur, Travasol 5 %–Dextrose 5 %^{MC} combiné à la formulation Smoflipid^{MC}. Cependant, la stabilité chimique et physique après ouverture et mélange de ses trois compartiments, sans additif, a été évaluée à 36 heures à 25°C, durée suffisante puisque la perfusion dure au plus 24 heures.

Sur le plan de la pertinence du conditionnement trois-en-un pour une administration par voie périphérique, il apporte moins de souplesse que le conditionnement deux-en-un quand il n'est pas requis de donner des lipides quotidiennement. Quoi qu'il en soit, il est assez fréquent de ne pas pouvoir combler complètement les besoins caloriques ou protéiniques complets des patients avec ces deux types de formulations normalisées. Cette lacune prend moins d'importance, vu que la nutrition intraveineuse par voie périphérique est de courte durée ou complémentaire à l'alimentation entérale.

Les deux types de sacs multicompartimentés requièrent peu de manipulations en pharmacie par rapport aux préparations magistrales, qui peuvent contenir plus de 20 ingrédients. Ils réduisent ainsi les risques d'erreurs et de contamination, de même que le temps de préparation. Selon Boullata, il n'y aurait pas de différence clinique dans les complications infectieuses entre ces deux types de conditionnements pour une alimentation par voie centrale, bien que le niveau de preuve soit faible. Bien qu'aucune donnée à cet égard ne soit disponible en cas d'usage par voie périphérique, l'INESSS estime que les conclusions de Boullata peuvent être raisonnablement extrapolées à un usage par voie périphérique.

Besoin de santé

Les besoins de santé en ce qui concerne l'alimentation parentérale par voie périphérique sont présentement comblés avec les formulations inscrites sur la liste. SmofKabiven^{MC} Peripheral représente donc tout au plus une option supplémentaire en cette matière.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que SmofKabiven^{MC} Peripheral satisfait au critère de la valeur thérapeutique comme source d'alimentation intraveineuse par voie périphérique.

Motifs de la position unanime

- Les nutriments de l'émulsion SmofKabiven^{MC} Peripheral ont la même valeur nutritive que ceux contenus dans les différents produits pour alimentation parentérale déjà inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements*. De fait, les constituants de leurs macronutriments sont similaires.
- L'osmolarité de l'émulsion SmofKabiven Peripheral^{MC} ne dépasse pas la valeur maximale permise pour l'alimentation parentérale par voie périphérique.
- Les données sur la stabilité chimique et physique après ouverture et mélange de ses trois compartiments sont considérées comme satisfaisantes.
- Le conditionnement trois-en-un présente des avantages qui s'apparentent à ceux des formulations deux-en-un, dont la valeur thérapeutique a déjà été reconnue, telle la réduction des manipulations et des risques de contamination.
- SmofKabiven^{MC} Peripheral ne comble pas de besoin particulier en matière de nutrition parentérale. C'est pourquoi cette formulation représente tout au plus une option supplémentaire.

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

Le prix de vente garanti de SmofKabiven^{MC} Peripheral est de ■ \$ et de ■ \$ pour les formats de 1 206 ml et de 1 904 ml, respectivement.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a comparé le coût de traitement hebdomadaire de SmofKabiven^{MC} Peripheral à celui de SmofKabiven^{MC} et de SmofKabiven^{MC} Electrolyte Free. Toutefois, l'INESSS estime que ces derniers, conçus pour une administration exclusive par voie centrale, ne constituent pas des comparateurs pertinents. Par conséquent, l'analyse pharmacoéconomique du fabricant n'est pas retenue.

L'INESSS a plutôt opté pour une analyse de minimisation des coûts comparant SmofKabiven^{MC} Peripheral aux produits deux-en-un de la gamme Travasol-Dextrose^{MC}, associés à Smoflipid^{MC}. Aussi, en vue de réaliser les comparaisons les plus adéquates avec les formats de 1 206 ml (800 kcal) et de 1 904 ml (1 300 kcal) de SmofKabiven^{MC} Peripheral, les sacs de 1 000 ml de Travasol 4,25 %-Dextrose 10 %^{MC} avec électrolytes et de Travasol 5 %-Dextrose 5 %^{MC} sans électrolyte ont été respectivement choisis. Un sac de 250 ml de Smoflipid^{MC} y est adjoint. Sur la base d'un apport calorique semblable, il s'avère que SmofKabiven^{MC} Peripheral (43 \$ et 64 \$) est moins coûteux que ses comparateurs (61 \$ et 120 \$). Ainsi, il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Actuellement, deux options s'offrent aux établissements de santé lorsque l'alimentation parentérale par voie périphérique est indiquée. Avant tout, il importe de préciser que chacune

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

d'elles préconise que les lipides soient administrés séparément quand ils sont nécessaires. La première option pour combler les besoins nutritionnels protéiniques et glucidiques d'un patient est une préparation magistrale sous hotte stérile, fabriquée manuellement ou à l'aide d'un système de pompe volumétrique automatisée. Celle-ci permet de produire une solution entièrement personnalisée. La deuxième option consiste en l'usage de solutions normalisées deux-en-un. La préférence d'un établissement sera dictée par plusieurs considérations, entre autres, son type de clientèle, le nombre de sacs d'alimentation parentérale requis quotidiennement et ses conséquences sur le stock nécessaire, l'expertise et le nombre de ressources disponibles pour ce service.

Lorsque le choix penche vers l'usage d'une formulation normalisée, les formulations deux-en-un, auxquelles on adjoint une émulsion lipidique au besoin, permettent de combler avec une certaine flexibilité les besoins de la clientèle à qui elles s'adressent. Le produit SmofKabiven^{MC} Peripheral pourrait plaire à certains centres qui souhaiteraient réduire les manipulations et diminuer leur stock.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse basée sur des données internes pour estimer le nombre de sacs de SmofKabiven^{MC} Peripheral destinés à l'alimentation parentérale au Québec. Il considère que l'inscription de son produit n'aura pas d'incidence sur l'ensemble du marché. Le fabricant n'a pas considéré de comparateurs dans cette analyse, car les données de leur utilisation et leurs prix n'ont pu être documentés.

Impact budgétaire de l'inscription de SmofKabiven^{MC} Peripheral sur la Liste des médicaments – Établissements

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT					
Fabricant	Établissements	██ \$	██ \$	██ \$	██ \$
	Nombre de sacs ^a	██	██	██	██
INESSS	Établissements	33 392 \$	43 409 \$	62 229 \$	139 030 \$
	Nombre de sacs ^a	653	863	1 203	2 719
IMPACT NET					
Fabricant	Établissements	██ \$	██ \$	██ \$	██ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			██ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			██ \$
INESSS	Établissements	-21 330 \$	-26 897 \$	-40 569 \$	-88 796 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^b			-44 408 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées ^c			-177 556 \$

a Les estimations représentent le total des sacs des deux formats proposés.

b Les estimations tiennent compte d'une diminution de 50 % des parts de marché de SmofKabiven^{MC} Peripheral.

c Les estimations tiennent compte d'une augmentation de 50 % des parts de marché de SmofKabiven^{MC} Peripheral.

L'INESSS a modifié certaines hypothèses du fabricant :

- Les parts de marché de SmofKabiven^{MC} Peripheral proviendraient des formulations normalisées deux-en-un administrées avec Smoflipid^{MC}. Cette modification a un impact considérable sur les estimations, ce qui entraîne des économies plutôt que des coûts.
- Les parts de marché retenues sont plus faibles que celles du fabricant.

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

Ainsi, l'inscription de SmofKabiven^{MC} Peripheral générerait des économies estimées à 89 000 \$ sur le budget des établissements au cours des trois prochaines années. Notons que ces économies pourraient varier de 44 000 \$ à 178 000 \$, étant donné l'incertitude sur le nombre de sacs de formulations normalisées deux-en-un administrées actuellement dans les établissements.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent d'inscrire SmofKabiven^{MC} Peripheral sur la *Liste des médicaments – Établissements*.

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

Motifs de la position unanime

- Les nutriments de l'émulsion SmofKabiven^{MC} Peripheral ont la même valeur nutritive que ceux contenus dans les différents produits pour alimentation parentérale déjà inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements*.
- La teneur des ingrédients de SmofKabiven^{MC} Peripheral est conforme aux normes recommandées par l'ASPEN pour une administration par voie périphérique.
- Les données sur la stabilité chimique et physique après ouverture et mélange de ses trois compartiments sont considérées comme satisfaisantes.
- Le conditionnement trois-en-un présente des avantages, telle la réduction des manipulations et des risques de contamination.
- SmofKabiven^{MC} Peripheral constitue une option supplémentaire en matière de nutrition parentérale par voie périphérique.
- Les formulations trois-en-un peuvent mieux convenir à certains établissements, en fonction des considérations propres à leur milieu.
- Pour une alimentation parentérale équivalente, d'un point de vue calorique, à celle d'une formulation deux-en-un de Travasol-Dextrose^{MC} associée à Smoflipid^{MC}, SmofKabiven^{MC} Peripheral est moins coûteux.
- L'inscription de ce produit générerait des économies estimées à 89 000 \$ sur le budget des établissements au cours des trois prochaines années.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Boullata JI, Gilbert K, Sacks G et coll.** A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014;38(3):334-77.

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

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

2 MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

2.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

LANCORA^{MC} – Insuffisance cardiaque chronique

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Lancora

Dénomination commune : Ivabradine (chlorhydrate d')

Fabricant : Servier

Forme : Comprimé

Teneurs : 5 mg et 7,5 mg

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Lancora^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) avec dysfonction systolique ventriculaire gauche.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque de classe II ou III de la New York Heart Association (NYHA), présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche (avec une fraction d'éjection $\leq 35\%$), qui sont en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque au repos est de 77 battements par minute ou plus :
 - qui ont été hospitalisées en raison d'une aggravation de leur insuffisance cardiaque dans les 12 derniers mois;
et
 - qui reçoivent depuis au moins 4 semaines un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), en combinaison avec un bêta-bloquant et un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes, à moins de contre-indication ou d'intolérance.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ivabradine est un inhibiteur du courant If qui contrôle la dépolarisation du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque (FC). Cette inhibition entraîne donc une réduction de la fréquence cardiaque. Il est indiqué pour le traitement de l'IC chronique stable avec fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de 35 % ou moins ($\leq 35\%$), chez les adultes de classe New York Heart Association (NYHA) II ou III, en rythme sinusal et dont la FC au repos est de 77 battements par minute ou plus (≥ 77 bpm). Actuellement, plusieurs médicaments indiqués

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

pour le traitement de l'IC avec dysfonction systolique ventriculaire gauche sont inscrits sur les listes des médicaments, notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA), les bêta-bloquants et la spironolactone (Aldactone^{MC}). L'association sacubitril/valsartan (Entresto^{MC}) et l'éplérénone (Inspra^{MC}) sont également inscrites aux listes, à certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation de Lancora^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'appréciation de la valeur thérapeutique de l'ivabradine repose sur l'étude SHIFT (Swedberg 2010) ainsi que sur des données non publiées.

L'étude SHIFT est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ivabradine chez des adultes présentant une IC chronique stable. Les patients inclus devaient avoir une FEVG ≤ 35 %, être en rythme sinusal et avoir une FC au repos ≥ 70 bpm. Ils devaient également avoir une IC symptomatique dont le traitement était optimisé et stable depuis au moins 4 semaines et avoir été hospitalisés pour une aggravation de leur IC dans les 12 mois précédant l'entrée dans l'étude. Les patients ont été répartis pour recevoir soit l'ivabradine à une dose biquotidienne variant de 2,5 mg à 7,5 mg ou un placebo. La dose était déterminée en augmentant celle-ci selon la FC du patient. L'objectif d'évaluation principal est un critère composé défini par la survenue d'un décès de cause cardiovasculaire ou d'une première hospitalisation causée par l'IC après l'inclusion. Après un suivi médian de 22,9 mois, les principaux résultats obtenus selon la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude SHIFT (Swedberg 2010)

Paramètre d'évaluation (Proportion de patients)	Ivabradine (n = 3 241)	Placebo (n = 3 264)	RRI (IC95 %)
POPULATION TOTALE			
Paramètre composite ^a	24 %	29 %	0,82 (0,75 à 0,90)
– Décès de cause cardiovasculaire	14 %	15 %	0,91 (0,80 à 1,03)
– Première hospitalisation pour cause d'IC	16 %	21 %	0,74 (0,66 à 0,83)
ANALYSE DE SOUS-GROUPES			
Paramètre composite chez les patients ayant une FC < 77 bpm ^a	(n = 1 584) 21 %	(n = 1 564) 23 %	0,93 (0,80 à 1,08)
Paramètre composite chez les patients ayant une FC ≥ 77 bpm ^a	(n = 1 657) 27 %	(n = 1 700) 34 %	0,75 (0,67 à 0,85)
– Décès de cause cardiovasculaire	9,6 %	10,1 %	0,92 (██████████) ^b
– Première hospitalisation pour cause d'IC	17,8 %	24,1 %	0,70 (██████████) ^b

bpm: battements par minute; FC: fréquence cardiaque au repos; IC: insuffisance cardiaque; RRI: rapport des risques instantanés

a Le paramètre composite se définit par la survenue du premier des deux événements suivants : décès de cause cardiovasculaire ou première hospitalisation causée par l'IC.

b Données non publiées.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le nombre de sujets est suffisant, le double insu est respecté et les sujets sont bien répartis entre les groupes. Les traitements des patients à l'inclusion sont considérés comme adéquats et correspondent à ceux utilisés au moment où l'étude a débuté en 2006. Cependant, les sujets inclus sont plus jeunes que ceux habituellement traités en pratique clinique, mais la validité externe n'est pas compromise. Le

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

paramètre d'évaluation principal, constitué d'un décès de cause cardiovasculaire ou d'une première hospitalisation causée par l'IC, est pertinent puisque la diminution de la survenue de l'un ou l'autre de ces événements représente un objectif de traitement chez cette population. Le placebo est un comparateur adéquat puisque l'ivabradine s'ajoute au traitement standard de l'IC.

Les résultats démontrent que l'ivabradine est plus efficace que le placebo pour réduire le risque de survenue d'un premier événement du paramètre composite. Lorsque chacun des paramètres est évalué de façon individuelle, l'ivabradine ne se distingue pas du placebo quant au risque de décès de cause cardiovasculaire. Toutefois, les résultats sont en faveur de l'ivabradine pour la composante évaluant la première hospitalisation causée par l'IC. L'ampleur du bénéfice est jugée cliniquement significative.

Une analyse de sous-groupes, préspecifiée, a été effectuée selon la FC des patients au repos (< 77 bpm ou ≥ 77 bpm). Bien que l'analyse ait été préspecifiée, la répartition aléatoire n'était pas stratifiée selon la FC. Malgré cette limite, les caractéristiques de base des patients semblent bien équilibrées entre les groupes. De plus, elles sont similaires à celles de la population globale de l'étude. Les résultats de cette analyse montrent que l'ivabradine ne se distingue pas du placebo pour réduire le risque de survenue d'un premier événement du paramètre composite chez les patients ayant une FC < 77 bpm. Par contre, les résultats sont en faveur de l'ivabradine chez les patients ayant une FC ≥ 77 bpm. Chez ces derniers, lorsque chacun des paramètres du composite est évalué de façon individuelle, l'ivabradine ne se différencie pas du placebo quant au risque de décès de cause cardiovasculaire. Cependant, les résultats sont en faveur de l'ivabradine pour la composante évaluant la première hospitalisation causée par l'IC. Globalement, les résultats pour le sous-groupe de patients ayant une FC ≥ 77 bpm vont dans le même sens que ceux de la population totale de l'étude.

Innocuité

Les effets indésirables ont mené à l'abandon du traitement chez 14 % des patients qui recevaient l'ivabradine, contre 13 % des patients qui recevaient le placebo. Les effets les plus fréquemment observés avec l'ivabradine comparativement au placebo sont la bradycardie symptomatique (5 % contre 1 %), la bradycardie asymptomatique (6 % contre 1 %), la fibrillation auriculaire (9 % contre 8 %) et les phosphènes (3 % contre 1 %). Parmi ceux-ci, seule la bradycardie causée par l'ivabradine, qu'elle ait été symptomatique ou non, a entraîné plus d'abandons que le placebo. En somme, l'ivabradine semble bien tolérée et son profil d'innocuité est considéré comme acceptable.

Besoin de santé

L'IC est une maladie chronique à caractère évolutif. Le traitement repose sur la prise en charge des signes et des symptômes de la maladie, la prévention des hospitalisations, la réduction du risque de mortalité et l'amélioration de la qualité de vie des patients. Ceux-ci présentent d'ailleurs des symptômes qui peuvent affecter grandement leur qualité de vie, notamment la fatigue, la dyspnée ainsi que l'œdème.

Actuellement, plusieurs médicaments inscrits sur les listes sont indiqués pour le traitement de l'IC, dont l'association sacubitril/valsartan, les IECA, les ARA, les bêta-bloquants ainsi que les antagonistes des minéralocorticoïdes. Malgré les traitements actuels, les taux de mortalité et d'hospitalisation restent élevés dans cette population. L'ivabradine pourrait combler un besoin

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

de santé chez les personnes atteintes d'IC avec dysfonction systolique ventriculaire gauche, pour lesquelles les traitements présentement disponibles ont déjà été optimisés.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'ivabradine satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des personnes atteintes d'IC de classe II ou III de la NYHA, présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche avec une FEVG $\leq 35\%$, qui sont en rythme sinusal et dont la FC au repos est ≥ 77 bpm.

Motifs de la position unanime

- L'ivabradine est plus efficace que le placebo pour réduire le risque de décès cardiovasculaire ou celui d'une première hospitalisation causée par l'IC.
- Malgré les limites de l'analyse de sous-groupes, les résultats montrent que dans la population globale, ce sont les patients ayant une FC au repos ≥ 77 bpm qui bénéficient le plus du traitement.
- L'ivabradine présente un profil d'innocuité acceptable.
- L'ivabradine pourrait combler un besoin de santé chez les patients déjà en traitement optimal pour l'IC.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé d'ivabradine aux teneurs de 5 mg et 7,5 mg est respectivement de 0,85 \$ et 1,56 \$. Son coût de traitement mensuel, qui est basé sur une posologie biquotidienne, varie de 51 \$ à 93 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une étude non publiée. Elle a pour but d'évaluer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'ivabradine en ajout à la thérapie standard, comparativement à la thérapie standard seule chez les patients atteints d'IC de classe II ou III de la NYHA, présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche avec une FEVG $\leq 35\%$, qui sont en rythme sinusal et dont la FC au repos est ≥ 77 bpm. Cette analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie à travers deux états de santé : la vie et la mort. L'état où la personne est en vie est subdivisé selon les quatre classes de la NYHA. À tout moment, des hospitalisations associées à l'IC, à une cause cardiovasculaire autre que l'IC ou à une cause non cardiovasculaire peuvent survenir;
- un horizon temporel de 30 ans;
- des données d'efficacité et d'innocuité liées aux traitements qui proviennent de l'essai SHIFT. Au-delà du suivi de cette étude, les bénéfices cliniques sont extrapolés et reposent sur plusieurs hypothèses;
- une valeur d'utilité associée à chacune des classes de la NYHA et un décrétement d'utilité lié aux hospitalisations, estimés à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D) de l'étude SHIFT;
- une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs tels que ceux des traitements, des hospitalisations, de la prise en charge de l'IC (soins médicaux, analyses de laboratoire) et des effets indésirables. De plus, les coûts indirects suivants sont intégrés : ceux liés à la perte de productivité des patients ainsi que des proches aidants, attribuable aux visites médicales et aux hospitalisations.

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

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'ivabradine en ajout à la thérapie standard comparativement à la thérapie standard pour le traitement des personnes atteintes d'IC de classe II ou III de la NYHA présentant une FEVG ≤ 35 %, qui sont en rythme sinusal et dont la FC au repos est ≥ 77 bpm

Horizon temporel de 30 ans et perspective sociétale		Ivabradine + thérapie standard	Thérapie standard	Résultat différentiel
FABRICANT				
AVG par patient				
QALY par patient				
Coût total par patient		\$	\$	\$
Ratio coût-efficacité différentiel				\$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel				\$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	à \$/QALY gagné		
	Probabilistes	La probabilité est de : % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné		
INESSS				
AVG par patient		5,43	5,41	0,02
QALY par patient		3,82	3,80	0,02
Coût total par patient		56 033 \$	56 062 \$	-29 \$
Ratio coût-efficacité différentiel				Dominant ^a
Ratio coût-utilité différentiel				Dominant ^{a,b}
Analyses de sensibilité	Déterministes	Dominant ^a		

AVG : année de vie gagnée; bpm : battements par minute; FC : fréquence cardiaque au repos; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; IC : insuffisance cardiaque; NYHA : New York Heart Association; QALY : année de vie pondérée par la qualité.

a Stratégie qui est plus efficace et moins coûteuse que son comparateur.

b Lorsque la perspective retenue est celle d'un ministère de la santé, le ratio coût-utilité différentiel est de 28 977 \$/QALY gagné.

Dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique est de qualité méthodologique acceptable. Toutefois, il n'est pas transparent et au regard de l'analyse probabiliste, certains résultats sont contre-intuitifs et empreints d'incertitude. De plus, l'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse susceptibles d'affecter l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- Classe de la NYHA : Aucune donnée ne démontre que l'ivabradine améliore la classe des patients. Cet avantage incorporé dans la modélisation favorise l'ivabradine, puisqu'un plus grand nombre de patients seront dans les classes I ou II et auront des valeurs d'utilité plus élevées. Ainsi, ces bénéfices ont été enlevés, ce qui accroît légèrement les ratios.
- Gain d'utilité (ivabradine) : Une valeur d'utilité plus élevée est accordée aux utilisateurs de l'ivabradine. Ce gain, dont la portée clinique n'est pas appuyée par des données probantes, n'a pas été accordé à l'ivabradine dans le scénario de l'INESSS. Cela affecte légèrement les résultats à la hausse.
- Mortalité cardiovasculaire : Étant donné qu'aucun bénéfice sur ce paramètre n'est observé lorsque l'ivabradine est ajoutée à la thérapie standard, aucune différence n'a été considérée entre les deux groupes par l'INESSS. Seuls les bienfaits sur la mortalité associée à l'IC ont été incorporés. Ce changement diminue le gain en année de vie pondérée par la qualité (QALY), mais réduit les coûts incrémentaux à un point tel que des

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

économies sont observées, comparativement à la thérapie standard. En effet, moins de suivis médicaux et d'hospitalisations sont observés.

À la suite des modifications précédentes, l'INESSS estime que l'ivabradine en ajout à la thérapie standard est une stratégie dominante, c'est-à-dire plus efficace et moins coûteuse que la thérapie standard. Les analyses de sensibilité vont également dans le même sens. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS est d'avis que l'ivabradine en ajout à la thérapie standard satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement des patients atteints d'IC de classe II ou III de la NYHA, présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche avec une FEVG ≤ 35 %, qui sont en rythme sinusal et dont la FC au repos est ≥ 77 bpm.

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

L'IC entraîne un lourd fardeau pour la personne qui en est atteinte et pour son entourage. Au fil de l'évolution de la maladie, les patients deviennent moins autonomes, doivent parfois arrêter de travailler et ont de plus en plus de difficulté à effectuer leurs activités quotidiennes. Ces limitations ont des répercussions majeures sur leur qualité de vie. À mesure qu'évolue la maladie, les patients peuvent également nécessiter un environnement adapté à leur condition. Selon l'étude SHIFT, l'ivabradine permet une diminution de la survenue d'une hospitalisation, ce qui constitue un bénéfice tangible pour l'ensemble des composantes du système de santé.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement de l'ivabradine en ajout à la thérapie standard pour le traitement des patients atteints d'IC de classe II ou III de la NYHA, présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche avec une FEVG ≤ 35 %, qui sont en rythme sinusal et dont la FC au repos est ≥ 77 bpm. Elle repose sur des données épidémiologiques ainsi que sur des hypothèses découlant de l'opinion d'experts. Dans cette analyse, il est supposé que :

- La prévalence de l'IC chronique serait de 3,3 % chez les Québécois âgés de 40 ans ou plus. L'incidence et la probabilité annuelle de décès seraient respectivement de 0,55 % et ■■■ %.
- La proportion de patients atteints d'IC traités dans une clinique spécialisée d'IC, un service de cardiologie et un service de médecine familiale serait respectivement de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ %.
- Le pourcentage de personnes admissibles à recevoir l'ivabradine dans une clinique spécialisée d'IC est estimé à ■■■ %. Il serait de ■■■ % dans un service de cardiologie et de ■■■ % dans un service de médecine familiale. Notons que ces derniers pourcentages reposent sur plusieurs hypothèses en ce qui a trait à la proportion de patients présentant une FEVG ≤ 35 % (■■■ % pour les services de cardiologie et ■■■ % pour les services de médecine familiale), catégorisés en classe II ou III de la NYHA (■■■ % pour les services de cardiologie et ■■■ % pour les services de médecine familiale), dont la FC au repos est ≥ 77 bpm (■■■ %), en traitement optimisé (■■■ %) et en rythme sinusal (■■■ %).
- La proportion de personnes couvertes par la RAMQ est fixée à ■■■ %.
- Les parts de marché de l'ivabradine seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % au cours des trois prochaines années.

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

Impact budgétaire de l'inscription de Lancora^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement des personnes atteintes d'IC de classe II ou III de la NYHA, présentant une FEVG ≤ 35 %, qui sont en rythme sinusal et dont la FC au repos est ≥ 77 bpm

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT					
Fabricant ^a	RAMQ	\$	\$	\$	\$
	Nombre de personnes				
INESSS ^c	RAMQ	266 036 \$	582 056 \$	735 267 \$	1 583 359 \$
	Nombre de personnes	268	587	741	741 ^b
IMPACT NET^a					
Fabricant	RAMQ	\$	\$	\$	\$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			\$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			\$
INESSS	RAMQ	294 828 \$	645 050 \$	814 842 \$	1 754 720 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d			1 048 109 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e			2 077 652 \$

bpm : battements par minute; FC : fréquence cardiaque au repos; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; IC : insuffisance cardiaque; NYHA : New York Heart Association.

- a Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Notons qu'une personne n'est comptabilisée qu'une seule fois, même si elle est traitée pendant plus d'une année.
- c Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations tiennent compte d'une proportion plus faible de patients atteints d'une maladie de classe II ou III de la NYHA dans les services de cardiologie (50 %) et d'un pourcentage moins élevé de patients ayant une FC ≥ 77 bpm (10 %).
- e Les estimations tiennent compte d'une proportion plus élevée de patients admissibles à recevoir l'ivabradine dans les cliniques spécialisées d'IC (12 %).

Quelques hypothèses émises par le fabricant ont été modifiées par l'INESSS, sur la base de l'opinion d'experts, notamment :

- Services médicaux : La proportion de patients suivis en clinique spécialisée d'IC ou dans un service de cardiologie serait plus élevée que celle supposée par le fabricant. Elle est fixée à 60 % et distribuée comme suit : 12 % pour les cliniques spécialisées d'IC et 48 % pour les services de cardiologie. Le pourcentage de patients traités dans un service de médecine familiale serait alors de 40 %. Cette modification accroît les coûts.
- Patients admissibles à recevoir l'ivabradine (clinique spécialisée d'IC) : La proportion de ces patients pourrait être diminuée à 8 %. Ce changement affecte à la baisse l'impact budgétaire.
- FEVG ≤ 35 % : Pour les patients traités dans un service de cardiologie, le pourcentage est diminué à 56 % sur la base de l'étude de Bhatia (2006). Dans un service de médecine familiale, il est réduit à 30 %.
- Classe II ou III de la NYHA : Chez les patients traités dans un service de cardiologie, le pourcentage de ces patients est diminué à 60 %. Cela affecte à la baisse l'impact budgétaire.
- Traitement optimisé : La proportion de patients qui auraient une thérapie comprenant un bêta-bloquant à une dose optimisée serait plus élevée (50 %) que les prévisions du fabricant pour les services de cardiologie, alors qu'elle serait plus faible pour les services de médecine familiale (30 %).

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

- Proportion de patients en rythme sinusal : Elle serait plus faible et se chiffrerait à 70 %, ce qui diminue l'impact budgétaire.
- Parts de marché : Les parts de marché à la troisième année sont surestimées. Elles seraient plutôt de 35 %, ce qui réduit les coûts.

Ainsi, l'INESSS prévoit que l'inscription de l'ivabradine pourrait générer des coûts d'environ 1,8 M\$ sur le budget de la RAMQ dans les trois prochaines années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 741 patients seraient traités au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire ivabradine sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes d'IC de classe II ou III de la NYHA, présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche avec une FEVG ≤ 35 %, qui sont en rythme sinusal et dont la FC au repos est ≥ 77 bpm.

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

Motifs de la position unanime

- L'ivabradine est plus efficace que le placebo pour réduire le risque de décès cardiovasculaire ou d'une première hospitalisation causée par l'IC, particulièrement chez les patients ayant une FC au repos ≥ 77 bpm.
- L'ivabradine présente un profil d'innocuité acceptable.
- L'ivabradine pourrait combler un besoin de santé chez les patients qui reçoivent déjà un traitement optimisé pour l'IC.
- L'ivabradine en ajout à la thérapie standard est plus efficace et moins coûteuse que la thérapie standard.
- Son usage engendrerait des coûts sur le budget de la RAMQ, de l'ordre de 1,8 M\$ pour les trois premières années.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et coll.** Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260-9.
- **Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et coll.** Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744):875-85.

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

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

LIXIANA^{MC} – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique en présence de fibrillation auriculaire

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Lixiana

Dénomination commune : Édoxaban

Fabricant : Servier

Forme : Comprimé

Teneurs : 15 mg, 30 mg et 60 mg

Avis d'inscription sur les listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Lixiana^{MC} sur les listes des médicaments pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'événement embolique systémique chez les personnes atteintes de fibrillation auriculaire (FA). De plus, il recommande que son inscription soit précédée d'une étoile (★) pour favoriser le traitement de la demande d'autorisation dans les plus brefs délais.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique chez les personnes qui présentent de la fibrillation auriculaire non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'édoxaban est un anticoagulant oral qui inhibe de façon directe et réversible le facteur Xa. Il est notamment indiqué « pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et des événements emboliques systémiques chez les patients présentant une fibrillation auriculaire, pour qui une anticoagulation est appropriée ». Parmi les anticoagulants utilisés pour cette indication, on trouve les antagonistes de la vitamine K inscrits dans la section régulière des listes des médicaments, dont la warfarine (Coumadin^{MC} et versions génériques). De plus, des anticoagulants oraux directs (AOD, anciennement NACO), tels que l'apixaban (Eliquis^{MC}), le dabigatran (Pradaxa^{MC}) et le rivaroxaban (Xarelto^{MC}), sont inscrits dans la section des médicaments d'exception. Il s'agit de la première évaluation de l'édoxaban pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'événement embolique systémique chez les personnes atteintes de fibrillation auriculaire (FA) par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'appréciation de la valeur thérapeutique de l'édoxaban repose sur l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (Giugliano 2013). Une méta-analyse en réseau non publiée a également été considérée.

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

L'étude ENGAGE AF-TIMI 48 est un essai de non-infériorité de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'édoxaban à celles de la warfarine, pour la prévention de l'AVC et de l'événement embolique systémique. Les patients inclus devaient être atteints de FA non valvulaire et présenter un score de 2 ou plus à l'échelle *Congestive Heart Failure, Hypertension, Age of 75 Years or Older, Diabetes and Stroke* (CHADS₂). Ils ont été répartis en trois groupes pour recevoir soit la warfarine, soit l'édoxaban à une dose de 30 mg ou 60 mg une fois par jour. La dose de warfarine a été ajustée afin d'obtenir un rapport international normalisé (RIN) de 2,0 à 3,0. Dans le cas d'un poids de 60 kg ou moins, d'une insuffisance rénale modérée ou de l'usage de certains inhibiteurs de la glycoprotéine-P, la dose d'édoxaban était réduite de moitié. Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé défini par la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'un événement embolique systémique. L'analyse de la non-infériorité pour ce paramètre a été effectuée sur la population en intention de traiter modifiée. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % du rapport de risques instantanés (RRI) est inférieure à 1,38. De fait, si la non-infériorité est démontrée, une analyse de supériorité est réalisée sur la population en intention de traiter pour ce même paramètre d'évaluation. Par ailleurs, une analyse statistique hiérarchique est faite pour tous les paramètres d'évaluation de l'efficacité. Au Canada, la dose recommandée pour l'indication évaluée étant de 60 mg d'édoxaban, les résultats du groupe prenant 30 mg ne sont pas retenus. Après un suivi médian de 2,8 ans, les principaux résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

Principaux résultats de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (Giugliano 2013)

Paramètre d'évaluation ^a	Édoxaban 60 mg (n = 7 035)	Warfarine (n = 7 036)	RRI (IC97,5 %) ^b ou (IC95 %) ^c
EFFICACITÉ			
Paramètre composite ^{d,e} (non-infériorité)	1,18 % (n = 7 012)	1,50 % (n = 7 012)	0,79 (0,63 à 0,99) ^b
Paramètre composite ^{d,f} (supériorité)	1,57 %	1,80 %	0,87 (0,73 à 1,04) ^b
AVC hémorragique ^{f,g}	0,26 %	0,47 %	0,54 (0,38 à 0,77) ^c
AVC ischémique ^{f,g}	1,25 %	1,25 %	1,00 (0,83 à 1,19) ^c
Événement embolique systémique ^{f,g}	0,08 %	0,12 %	0,65 (0,34 à 1,24) ^c
INNOCUITÉ			
	(n = 7 012)	(n = 7 012)	
Saignement majeur ^h	2,75 %	3,43 %	0,80 (0,71 à 0,91) ^c
Saignement fatal	0,21 %	0,38 %	0,55 (0,36 à 0,84) ^c
Saignement intracrânien	0,39 %	0,85 %	0,47 (0,34 à 0,63) ^c

AVC : Accident vasculaire cérébral; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Pourcentage de patients par année.

b Intervalle de confiance à 97,5 %.

c Intervalle de confiance à 95 %.

d Le paramètre composite se définit par la survenue du premier des événements suivants : accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) ou événement embolique systémique.

e L'analyse de la non-infériorité porte sur la population en intention de traiter modifiée, soit : tous les participants ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude durant la période de traitement, laquelle correspond au temps compris entre la prise de la 1^{re} dose jusqu'à 3 jours après l'arrêt du traitement.

f Cette analyse de supériorité porte sur la population en intention de traiter.

g La valeur statistique ne peut être considérée puisqu'il s'agit d'un objectif exploratoire.

h Selon les critères modifiés de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (l'ISTH). Il est défini comme un saignement manifeste sur le plan clinique, qui répond à l'un des critères suivants : saignement mortel; saignement symptomatique dans une région critique ou un organe; saignement associé à une baisse de l'hémoglobine de 2 g/dl ou plus (ou à une baisse de l'hématocrite de 6 % ou plus, si l'hémoglobine n'est pas disponible), après ajustement en fonction des transfusions.

Cette étude est de très bonne qualité méthodologique. Le nombre de sujets est élevé et la répartition aléatoire est adéquate puisque la population est comparable entre les groupes au regard des caractéristiques présentées. Les sujets sont d'un âge médian de 72 ans et ont un score moyen CHADS₂ de 2,8, ce qui est représentatif des patients atteints de FA non valvulaire traités au Québec. L'objectif d'évaluation principal, soit le critère composé, est pertinent. De plus, le choix de la warfarine comme comparateur est approprié. Le respect du double insu est favorisé par l'usage d'un double placebo et l'inclusion de tests de RIN fictifs. Le RIN est maintenu dans l'intervalle thérapeutique pendant 64,9 % du temps en moyenne chez les patients recevant la warfarine. Les validités interne et externe sont donc adéquates.

Les résultats démontrent que l'édoxaban est non inférieur à la warfarine pour réduire le risque d'AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'événement embolique systémique. Cependant, l'analyse de supériorité pour ce même paramètre d'évaluation ne démontre pas que l'édoxaban est plus efficace que la warfarine. Par ailleurs, bien qu'il s'agisse de résultats exploratoires, il n'y aurait pas de différence entre les groupes édoxaban 60 mg et warfarine quant au risque d'AVC ischémique et d'événement embolique systémique, lorsque ces paramètres sont analysés de façon individuelle. Toutefois, le risque d'AVC hémorragique serait moindre avec l'édoxaban qu'avec la warfarine.

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

Innocuité

En ce qui concerne l'innocuité, l'édoxaban provoque moins de saignements majeurs que la warfarine. Les saignements fatals sont également moins fréquents avec l'édoxaban. De plus, le risque de saignement intracrânien, qui inclut notamment les AVC hémorragiques, est diminué de façon significative dans le groupe édoxaban comparativement au groupe warfarine.

Comparaison avec d'autres anticoagulants oraux directs (AOD)

La méta-analyse en réseau non publiée a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'édoxaban à celles de l'apixaban, du dabigatran et du rivaroxaban, pour la prévention des AVC chez les patients atteints de FA non valvulaire qui nécessitent une anticoagulothérapie. Quatre études ont été retenues, soit l'étude pivot de chaque AOD dont le comparateur est la warfarine.

Cette méta-analyse présente plusieurs limites, trop nombreuses pour que ses conclusions soient prises en compte. En effet, les études incluses ont des devis différents et des durées de suivi variables. Elles présentent également de l'hétérogénéité quant à certaines caractéristiques de base des populations, notamment au regard du score CHADS₂ moyen à l'inclusion. De plus, le temps moyen durant lequel le RIN se trouve dans l'intervalle thérapeutique varie entre les études.

Besoin de santé

Actuellement, trois AOD sont inscrits sur les listes pour la prévention de l'AVC ou de l'événement embolique systémique en présence de FA. Ainsi, l'édoxaban représenterait un choix de traitement supplémentaire pour lequel le nombre de comprimés à prendre est moindre que dans le cas d'un traitement avec l'apixaban et le dabigatran. De plus, contrairement au rivaroxaban, qui doit être pris avec des aliments, l'édoxaban peut être administré avec ou sans nourriture, ce qui pourrait être un avantage pour certains patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'édoxaban satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour la prévention de l'AVC et de l'événement embolique systémique chez les personnes atteintes de FA non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie.

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'une étude de très bonne qualité méthodologique.
- L'édoxaban est non inférieur à la warfarine pour la prévention de l'AVC (ischémique ou hémorragique) ou de l'événement embolique systémique en présence de FA non valvulaire.
- L'édoxaban provoque moins de saignements majeurs, de saignements fatals et de saignements intracrâniens que la warfarine.
- L'édoxaban représenterait un choix de traitement supplémentaire.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 15 mg, 30 mg et 60 mg d'édoxaban est de 2,84 \$. Son coût mensuel de traitement, à raison d'une prise unquotidienne, est de 85 \$. Il est équivalent à celui du rivaroxaban (85 \$), inférieur à celui du dabigatran et de l'apixaban (tous deux à 96 \$) et supérieur à celui de la warfarine (2 \$ à 6 \$). Notons que les coûts mentionnés

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

excluent ceux des services professionnels du pharmacien, qui sont, en général, plus élevés avec la warfarine puisque cette dernière nécessite des ajustements de dose plus fréquents.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-efficacité et coût-utilité non publiée a été évaluée par l'INESSS. Elle a pour objectif d'estimer les ratios différentiels de l'édoxaban comparativement à différentes options quant à la prévention de l'AVC et de l'événement embolique systémique chez les adultes souffrant de FA non valvulaire. Toutefois, puisque les conclusions de la méta-analyse en réseau ne sont pas adoptées, il en est de même pour l'analyse pharmacoéconomique qui intègre ses résultats. L'efficacité de l'édoxaban par rapport aux AOD ne peut donc pas être évaluée. Seule la comparaison avec la warfarine est retenue. L'analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule, en plus de l'état de FA stable, les conséquences de la maladie comme l'AVC de type hémorragique ou ischémique selon trois niveaux de sévérité, soit l'événement embolique systémique, l'infarctus du myocarde et le décès;
- porte sur un horizon temporel à vie;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité tirées de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48;
- intègre les valeurs d'utilité spécifiques aux états de santé et au traitement qui proviennent de diverses sources de la documentation scientifique, y compris l'étude ENGAGE AF-TIMI 48;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle sont considérés les coûts directs en médicament, en monitoring ainsi qu'en soins à court et à long terme lors de la survenue des événements cliniques. Une analyse selon la perspective sociétale est également présentée, dans laquelle s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité.

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

Ratios coût-utilité différentiels de l'édoxaban comparativement à la warfarine dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire

Horizon temporel à vie et perspective sociétale		Édoxaban	Warfarine	Résultat différentiel
FABRICANT				
Année de vie par patient				
QALY par patient				
Coût total par patient		\$	\$	\$
Ratio coût-efficacité différentiel				
Ratio coût-utilité différentiel				
Analyses de sensibilité	Déterministes	à \$/QALY gagné		
	Probabilistes	La probabilité est de : % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné		
INESSS				
Année de vie par patient		8,61	8,57	0,04
QALY par patient		7,08	7,05	0,03
Coût total par patient		35 670 \$	34 761 \$	909 \$
Ratio coût-efficacité différentiel				22 455 \$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel				26 039 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	21 308 \$/QALY gagné à 30 771 \$/QALY gagné ^b		

AVG : année de vie gagnée; QALY : année de vie pondérée par la qualité

a Stratégie qui est plus que son comparateur.

b Les estimations tiennent respectivement compte d'une augmentation et d'une diminution de 10 % de la proportion des patients dont le suivi du traitement à la warfarine se ferait en milieu communautaire.

L'INESSS juge que l'analyse pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique et que le modèle représente adéquatement l'évolution des complications liées à la condition médicale. Toutefois, il s'est interrogé sur certains éléments clés de cette analyse, dont quelques-uns constituent des limites et d'autres sont susceptibles d'affecter l'estimation des ratios différentiels. Parmi ceux-ci, notons :

- L'avantage accordé à l'édoxaban par rapport à la warfarine quant à certains paramètres cliniques dans la modélisation est retiré puisqu'aucune différence statistiquement significative n'est démontrée dans l'essai. Ces modifications ont pour effet d'augmenter les ratios.
- Afin d'éviter le double compte, l'avantage accordé à l'édoxaban au regard des AVC de type hémorragique n'est retenu que pour les paramètres d'innocuité, soit dans les saignements intracrâniens. Cela hausse les ratios.
- L'augmentation du risque de mortalité et de récurrence des événements ainsi que les valeurs d'utilité attribuées aux états de santé demeurent constantes au fil du temps. Cependant, une variation aurait été préconisée en présence d'une atteinte pouvant être plus invalidante au cours des premiers mois, comme l'AVC.
- Les valeurs d'utilité correspondant aux AVC de type hémorragique et ischémique ainsi que celles des saignements non majeurs cliniquement significatifs ont été remplacées par d'autres valeurs jugées plus adéquates (ACMTS 2013). Les ratios s'en trouvent diminués.
- Le coût du suivi des patients traités avec la warfarine est modulé afin de considérer que la prise en charge est principalement effectuée par des pharmaciens et qu'une minorité des

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

suivis se feraient en milieu communautaire. De plus, le coût du traitement à la warfarine est retiré puisqu'il est déjà considéré dans le modèle. Ces modifications diminuent le ratio.

La modification de ces paramètres se traduit par une hausse du ratio coût-utilité différentiel de l'édoxaban comparativement à la warfarine, pour atteindre 26 039 \$/année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Ce ratio varie de 21 308 \$/QALY gagné à 30 771 \$/QALY gagné, selon qu'on augmente ou diminue la proportion de patients dont le suivi du traitement à la warfarine se ferait en milieu communautaire. Sur cette base, l'INESSS juge que l'édoxaban satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour la prévention de l'AVC et de l'événement embolique systémique chez les adultes souffrant de FA non valvulaire. Toutefois, il ne peut se prononcer sur l'efficacité de l'édoxaban en comparaison des autres AOD.

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

L'anticoagulothérapie orale par la warfarine est une approche utilisée pour la prévention des AVC. Bien qu'elle ait longtemps été considérée comme le médicament de référence dans un contexte de FA, l'usage en pratique courante de la warfarine est parfois complexe. En effet, elle a un index thérapeutique étroit : une anticoagulation insuffisante accroît le risque d'AVC ischémique, et une anticoagulation excessive peut causer des saignements. De plus, la warfarine, qui est sujette aux interactions alimentaires et médicamenteuses, nécessite un suivi régulier. Pour les patients, ce suivi exige fréquemment un déplacement dans un centre de prélèvement ou une visite à domicile, ce qui peut être associé à une perte de productivité.

Le fardeau du suivi de l'anticoagulation orale avec la warfarine incombe à plusieurs professionnels de la santé. Afin de prendre en charge les patients, divers mécanismes sont déployés dans le réseau, notamment des cliniques d'anticoagulothérapie. L'allègement du suivi de la warfarine pourrait permettre de dégager certaines ressources professionnelles pour répondre à d'autres besoins, tant en établissement que dans l'organisation des soins à domicile. Cela est particulièrement important dans un contexte de ressources limitées. L'INESSS reconnaît que ces considérations organisationnelles et humaines sont importantes.

Selon les plus récentes lignes directrices émanant de la Société canadienne de cardiologie (2016), les AOD sont recommandés de préférence à la warfarine pour le traitement de la FA non valvulaire. L'*European Society of Cardiology* (2016) préconise aussi un usage préférentiel des AOD qui font notamment l'objet d'une forte recommandation pour les patients atteints de FA qui commencent une anticoagulothérapie.

Toutefois, l'effet de l'édoxaban, contrairement à celui de l'héparine et de la warfarine, ne peut être renversé par la prise de sulfate de protamine ou de vitamine K, ni d'aucun autre produit. En conséquence, des préoccupations demeurent quant aux saignements, qui pourraient entraîner le recours accru à des dérivés sanguins.

Analyse d'impact budgétaire

Aux fins de l'évaluation de l'impact budgétaire de l'inscription de l'édoxaban pour les adultes souffrant de FA non valvulaire, le fabricant a présenté une analyse basée sur l'historique des

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

demandes de remboursement pour les patients chez qui un traitement avec un antagoniste de la vitamine K est inadéquat. Dans cette analyse, il est supposé que :

- parmi les ordonnances d'anticoagulants oraux, la proportion utilisée pour le traitement de la FA serait de ■■■ % pour le dabigatran et de ■■■ % pour les autres;
- parmi ces ordonnances, l'édoxaban accaparerait ■■■ % du marché l'année 1, ■■■ % l'année 2 et ■■■ % l'année 3;
- ces parts de marché proviendraient de l'apixaban, du dabigatran ainsi que du rivaroxaban, ■■■■.

Impact budgétaire de l'inscription de Lixiana^{MC} sur la Liste des médicaments pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant ^b	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Nombre d'ordonnances	■■■	■■■	■■■	■■■
INESSS ^c	RAMQ	2 291 758 \$	8 196 999 \$	16 933 183 \$	27 421 940 \$
	Nombre d'ordonnances	26 899	96 209	198 746	321 854
IMPACT NET					
Fabricant ^{a,b}	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			■■■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus faibles			■■■ \$
INESSS ^{c,d}	RAMQ	-187 748 \$	-689 094 \$	-1 449 416 \$	-2 326 258 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^e			-2 907 823 \$
		Pour 3 ans, économies les plus faibles ^f			-1 835 234 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations portent sur les patients dont le traitement avec un antagoniste de la vitamine K est inadéquat.
- c Les estimations portent sur les patients nécessitant une anticoagulothérapie, indépendamment de l'usage préalable d'un antagoniste de la vitamine K.
- d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Les estimations tiennent compte d'une augmentation de 25 % des parts de marché détenues par l'édoxaban.
- f Les estimations tiennent compte du fait que le transfert des parts de marché de l'apixaban vers l'édoxaban serait diminué de 25 %, aux dépens du rivaroxaban.

En raison de l'indication ciblée pour le paiement par l'INESSS, soit la prévention de l'AVC et de l'événement embolique systémique chez les personnes présentant de la FA nécessitant une anticoagulothérapie, indépendamment de l'usage préalable d'un antagoniste de la vitamine K, les estimations présentées par le fabricant ne peuvent être retenues. Les nouveaux postulats suivants ont donc été émis :

- le marché retenu est restreint à celui des AOD, selon les données de facturation de la RAMQ;
- bien que le marché visé soit plus petit que celui retenu par le fabricant, dans son analyse, les parts de marché de l'édoxaban et leur provenance sont jugées réalistes;
- la durée des ordonnances est standardisée à 30 jours, plutôt qu'à 14 jours.

Sur la base de ces modifications, il appert que l'inscription de l'édoxaban à la *Liste des médicaments* générerait des économies d'environ 2,3 M\$ au cours des trois premières années.

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

Toutefois, la provenance des parts de marché et leur valeur peuvent influencer sur le résultat de l'estimation. Des analyses portant sur ces deux paramètres ont montré que les économies pour la RAMQ pourraient varier de 1,8 M\$ à 2,9 M\$.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire l'édoxaban sur les listes des médicaments pour la prévention de l'AVC et de l'événement embolique systémique chez les personnes atteintes de FA non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie.

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

Motifs de la position unanime

- L'édoxaban est non inférieur à la warfarine pour la prévention de l'AVC (ischémique ou hémorragique) ou de l'événement embolique systémique en présence de FA non valvulaire.
- L'édoxaban provoque moins de saignements que la warfarine.
- L'inscription de l'édoxaban représenterait un choix thérapeutique supplémentaire.
- L'édoxaban nécessite un suivi moins complexe que la warfarine, ce qui pourrait être moins exigeant pour le patient et permettre de dégager certaines ressources professionnelles pour répondre à d'autres besoins.
- Les plus récentes lignes directrices canadiennes et européennes recommandent un usage préférentiel des AOD par rapport à la warfarine pour le traitement de la FA.
- Le coût du traitement avec l'édoxaban est équivalent à celui du rivaroxaban, mais inférieur à celui du dabigatran et de l'apixaban.
- L'édoxaban est une stratégie efficiente comparativement à la warfarine. Toutefois, son efficacité par rapport aux autres AOD n'a pu être évaluée.
- L'inscription de l'édoxaban à la *Liste des médicaments* générerait des économies d'environ 2,3 M\$ sur trois ans.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).** Antithrombotic agents for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Therapeutic Review 2013; vol.1, no. 1b.
- **Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et coll.** Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369(22):2093-2104.
- **Canadian Cardiovascular Society Guidelines.** 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. Can J Cardiol. 2016;32:1170-85.
- **European Society of Cardiology.** 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893-2962.

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

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

LIXIANA^{MC} – Traitement des thromboembolies veineuses et prévention des récurrences

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Lixiana

Dénomination commune : Édoxaban

Fabricant : Servier

Forme : Comprimé

Teneurs : 15 mg, 30 mg et 60 mg

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Lixiana^{MC} dans la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement de la thromboembolie veineuse. De plus, il recommande que son inscription soit précédée d'une étoile (★) pour favoriser le traitement de la demande d'autorisation dans les plus brefs délais. L'indication reconnue serait la suivante :

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ pour le traitement des personnes présentant une thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire).

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'édoxaban est un anticoagulant administré par voie orale, qui inhibe le facteur Xa de façon directe, sélective et réversible. Il est indiqué, entre autres, pour « le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) (thrombose veineuse profonde [TVP], embolie pulmonaire [EP]) et la prévention des récurrences de TVP et d'EP ».

Les antagonistes de la vitamine K, soit la warfarine (Coumadin^{MC} et versions génériques) et le nicoumalone (Sintrom^{MC}) sont utilisés notamment pour le traitement de la TVP et de l'EP. Ils sont commencés en concomitance avec un anticoagulant à action rapide, administré par voie transcutanée jusqu'à ce que l'antagoniste de la vitamine K permette la stabilisation d'un rapport international normalisé (RIN) dans les cibles thérapeutiques. Il peut s'agir d'une héparine de bas poids moléculaire, de l'héparine non fractionnée ou du fondaparinux. Ces anticoagulants sont inscrits dans la section régulière des listes des médicaments. Deux nouveaux anticoagulants oraux (AOD, anciennement NACO), soit le rivaroxaban (Xarelto^{MC}) et l'apixaban (Eliquis^{MC}) sont également inscrits sur les listes pour cette indication de traitement, selon certaines conditions qui leur sont propres. Il s'agit de la première évaluation de Lixiana^{MC} pour le traitement de la thromboembolie veineuse par l'INESSS.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'appréciation de la valeur thérapeutique repose sur l'étude Hokusai-VTE (Büller 2013). Deux méta-analyses en réseaux, celle de Wells (2016) et une non publiée, ont également été considérées.

L'étude Hokusai-VTE est un essai de non-infériorité multicentrique à répartition aléatoire, réalisé à double insu et en groupes parallèles, d'une durée de 12 mois. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'édoxaban à celles de la warfarine pour le traitement de la TEV. Cet essai a été réalisé chez 8 292 patients atteints d'une TVP proximale ou d'une EP, symptomatique et confirmée objectivement. L'édoxaban était commencé en relais à une héparine non fractionnée ou à l'énoxaparine, alors que la warfarine était commencée en combinaison avec le régime d'héparine, qui n'était cessé qu'après l'obtention d'un RIN d'au moins 2,0 durant deux jours consécutifs. L'édoxaban était administré à raison d'un comprimé de 60 mg, une fois par jour, et la warfarine de façon à maintenir le RNI entre 2,0 et 3,0. La dose quotidienne d'édoxaban était réduite à 30 mg chez les patients considérés à haut risque de saignement, c'est-à-dire ceux souffrant d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 ml/min à 50 ml/min), ayant un petit poids corporel (≤ 60 kg) ou recevant certains inhibiteurs de la glycoprotéine-P.

La durée du traitement avec l'énoxaparine ou l'héparine non fractionnée, administré sans insu, était d'au moins 5 jours. Celui avec la warfarine ou l'édoxaban pouvait varier de 3 à 12 mois. Le paramètre principal évalué est un critère composite constitué des récives symptomatiques de TVP et d'EP. La non-infériorité est démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport des risques instantanés (RRI) est inférieure à 1,50. Le paramètre principal d'innocuité est les saignements cliniquement significatifs, un composite des saignements majeurs et des saignements non majeurs cliniquement significatifs. Les événements cliniques étaient validés par un comité indépendant. Les paramètres d'efficacité et d'innocuité ont été analysés chez les patients ayant reçu au moins une dose des médicaments à l'étude. Les principaux résultats à 12 mois sont les suivants.

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

Principaux résultats de l'étude Hokusai-VTE (Büller 2013)

Paramètre d'évaluation ^a (proportion de patients)	Édoxaban (n = 4 118)	Warfarine (n = 4 122)	RRI (IC95 %) ^b valeur p
Efficacité			
Récidive de TEV ^c au cours de l'étude	3,2	3,5	0,89 (0,70 à 1,13) ^d p < 0,001 ^e
Innocuité			
Saignements cliniquement significatifs ^g	8,5	10,3	0,81 (0,71 à 0,94) p = 0,004 ^h
Saignements majeurs	1,4	1,6	0,84 (0,59 à 1,21) p = 0,35 ^h
Saignements non majeurs cliniquement significatifs	7,2	8,9	0,80 (0,68 à 0,93) p = 0,004 ^h
Tous les saignements	21,7	25,6	0,82 (0,75 à 0,90) p < 0,001 ^h
Saignements intracrâniens (nombre ayant provoqué un décès)	5 (0)	18 (6)	n.d.
Saignements fatals	2	10	n.d.
Analyses de sous-groupes			
Récidive de TEV chez les patients à haut risque de saignements ⁱ	3,0 (n = 733)	4,2 (n = 719)	0,73 (0,42 à 1,26) p = 0,4217 ^e
Récidive de TEV chez les sujets fragiles ^j	2,5 (n = 715)	4,8 (n = 706)	0,53 (0,30 à 0,94) p = 0,041 ^e

a Seule la survenue du premier événement est considérée. Les paramètres sont évalués à 12 mois, quelle que soit la durée du traitement reçue (qui variait de 3 à 12 mois).

b Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) (intervalle de confiance à 95 %).

c Les thromboembolies veineuses (TEV) incluent les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires, fatales ou non fatales.

d La non-infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'IC95 % du RRI était inférieure à 1,50.

e Valeur p pour l'analyse de non-infériorité.

g Un saignement cliniquement significatif désigne un saignement majeur selon la définition de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis ou un saignement non majeur cliniquement significatif.

h Valeur p pour l'analyse de supériorité.

i Patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 ml/min à 50 ml/min), ayant un petit poids corporel (≤ 60 kg) ou recevant certains inhibiteurs de la glycoprotéine-P.

j Patients âgés de 75 ans ou plus, dont le poids corporel est inférieur ou égal à 50 kg ou dont la clairance de la créatinine varie de 30 ml/min à 50 ml/min.

n.d. Non disponible.

Le pourcentage de temps moyen passé dans l'intervalle thérapeutique cible du RIN chez les patients recevant la warfarine est de 63,5 % sur la durée totale de l'étude. Un total de 40 % des sujets ont reçu le traitement pendant 12 mois et 60 % pendant plus de 6 mois. Les résultats démontrent que l'efficacité de l'édoxaban est non inférieure à celle d'un traitement usuel avec la warfarine. La non-infériorité de la dose de 30 mg par jour chez les patients à haut risque de saignement est également démontrée.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire est adéquate, la stratification a été réalisée selon des éléments pertinents et le double insu est respecté. Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et leur répartition est équilibrée entre les groupes. La population incluse est représentative de

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

celle qui serait traitée au Québec. Le moment d'évaluation du paramètre principal fait que des événements survenus après l'arrêt du traitement anticoagulant ont été comptabilisés. Toutefois, les résultats observés durant la période en traitement sont cohérents avec ceux observés à la fin de l'étude. Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinies sont cohérents avec ceux observés pour la population globale de l'étude, quelles que soient les caractéristiques de base des patients ou l'importance de l'étendue de l'embolie. Ils confirment également que la dose de 30 mg est cliniquement utile pour les patients fragilisés ou à haut risque de saignements. Elle ne comporte toutefois pas de phase de prolongation; ainsi, l'efficacité de l'édoxaban comme traitement prolongé pour la prévention des TEV au-delà de 12 mois ne peut être évaluée.

Innocuité

Les résultats montrent que le traitement avec l'édoxaban est associé à une réduction du risque de saignements cliniquement significatifs par rapport à la warfarine. La différence observée pour les saignements majeurs n'atteint toutefois pas le seuil de signification statistique. Le faible nombre d'événements pourrait expliquer ce constat. En outre, les saignements intracrâniens ainsi que les saignements fatals sont survenus de façon moins fréquente dans le groupe ayant reçu l'édoxaban que dans le groupe traité avec la warfarine. Toutefois, aucune analyse statistique n'a été réalisée pour ces paramètres.

Comparaison avec d'autres nouveaux anticoagulants oraux

Les deux méta-analyses en réseau examinées ont pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des nouveaux anticoagulants oraux (apixaban, édoxaban, dabigatran et rivaroxaban), tant pour le traitement aigu que pour la prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux (EP ou TVP). Elles incluent les études pivots de chacune des interventions appréciées. Toutefois, la comparaison indirecte comporte plusieurs limites qui entachent grandement la fiabilité de ses conclusions. Il existe en effet des différences substantielles en termes de devis et de caractéristiques de départ des patients des études incluses dans ces méta-analyses en réseaux. Par conséquent, l'INESSS est d'avis qu'elles comportent trop de limites pour que leurs conclusions soient retenues.

Besoin de santé

L'édoxaban constitue la quatrième molécule de la classe des AOD. Il est le troisième indiqué pour le traitement et la prévention de la TEV, évalué aux fins de remboursement par l'INESSS. Il présente un schéma posologique simple à prise unique quotidienne avec ou sans nourriture, ce qui pourrait favoriser l'observance, alors que l'apixaban doit être pris deux fois par jour et le rivaroxaban avec des aliments. Contrairement à ces deux derniers, l'édoxaban n'est pas un substrat important de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4).

Toutefois, le traitement avec l'édoxaban doit être amorcé après l'administration d'une héparine pendant 5 à 10 jours, ce qui n'est pas le cas des deux autres AOD inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de la TEV. Ainsi, l'édoxaban représenterait un choix de traitement supplémentaire pour certains patients.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'édoxaban satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la thromboembolie veineuse.

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'une étude de bonne qualité méthodologique.
- L'efficacité de l'édoxaban est non inférieure à celle d'un traitement usuel avec la warfarine, quelle que soit la dose.
- L'édoxaban est associé à une réduction du risque de saignements cliniquement significatifs par rapport à la warfarine. Les saignements intracrâniens ainsi que les saignements fatals semblent survenir moins fréquemment avec l'édoxaban.
- L'édoxaban représenterait un choix de traitement supplémentaire pour certains patients.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé d'édoxaban de 15 mg, 30 mg et 60 mg est de 2,84 \$. Son coût pour 3 mois de traitement à raison d'une prise unique quotidienne varie de 337 \$ à 469 \$, selon l'héparine utilisée pour une durée de 7 jours. Il est supérieur à celui de l'apixaban (310 \$), du rivaroxaban (315 \$) ainsi qu'à celui du traitement séquentiel à base d'héparine et d'un antagoniste de la vitamine K (108 \$ à 251 \$). Ces coûts excluent ceux des services professionnels du pharmacien, qui sont, en général, plus élevés avec la warfarine puisque cette dernière nécessite des ajustements de doses plus fréquents.

Le coût de traitement avec l'édoxaban pour 6 mois (593 \$ à 725 \$) et 12 mois (1 104 \$ à 1 236 \$) est supérieur à celui du rivaroxaban (571 \$ et 1 082 \$, respectivement pour 6 mois et 12 mois). Il peut, selon l'héparine utilisée, être inférieur ou supérieur à celui de l'apixaban (598 \$ et 1 174 \$, respectivement pour 6 mois et 12 mois). Toutefois, il demeure supérieur à celui du traitement séquentiel à base d'héparine et d'un antagoniste de la vitamine K pour les mêmes durées de traitement.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour objectif d'estimer les ratios différentiels de l'édoxaban, comparativement à différentes options pour le traitement et la prévention de la TEV. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie et de ses conséquences selon plusieurs états de santé;
- porte sur un horizon temporel à vie avec une durée de traitement de 6 mois;
- s'appuie sur des données d'efficacité et d'innocuité qui sont tirées de l'étude clinique Hokusai-VTE et de la méta-analyse en réseau non publiée;
- inclut des valeurs d'utilité spécifiques aux états de santé qui proviennent de diverses sources publiées;
- inclut une perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle les coûts directs retenus sont ceux de la médication, de son administration et du suivi des patients, ainsi que ceux associés aux soins requis lors d'événements cliniques, fatals ou non fatals. La perte de productivité liée aux événements cliniques est considérée selon la perspective sociétale.

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

Les résultats comparant l'édoxaban à la warfarine et aux autres AOD sont présentés dans l'étude pharmacoéconomique. Toutefois, la comparaison avec le dabigatran n'est pas retenue puisque ce dernier ne possède pas l'indication reconnue pour le paiement pour le traitement de la TEV. De plus, considérant que la méta-analyse en réseau a été rejetée, la comparaison de l'édoxaban par rapport aux autres AOD et les conclusions qui en découlent ne peuvent être retenues. Ainsi, seule la comparaison avec la warfarine, basée sur les résultats de l'étude Hosukai-VTE, est considérée aux fins de l'évaluation de l'efficacité de l'édoxaban.

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'édoxaban, comparativement à la warfarine, dans le traitement et la prévention de la thromboembolie veineuse

Horizon temporel à vie et perspective sociétale		Édoxaban	Warfarine	Résultat différentiel
FABRICANT (DURÉE DE TRAITEMENT DE 6 MOIS)				
Année de vie par patient				
QALY par patient				
Coût total par patient		\$	\$	\$
Ratio coût-efficacité différentiel				
Ratio coût-utilité différentiel				
Analyses de sensibilité	Déterministes			
	Probabilistes	La probabilité est de : % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné.		
INESSS (DUREE DE TRAITEMENT MAXIMALE DE 12 MOIS)				
Année de vie par patient		14,356	14,337	0,019
QALY par patient		12,068	12,033	0,035
Coût total par patient		20 198 \$	25 254 \$	-5 056 \$
Ratio coût-efficacité différentiel				Dominant ^a
Ratio coût-utilité différentiel				Dominant ^a
Analyses de sensibilité	Déterministes	Dominant ^a à 85 882 \$/QALY gagné ^b		
	Probabilistes	La probabilité est de : 100 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné.		

QALY : année de vie pondérée par la qualité.

a Stratégie qui est plus efficace et moins coûteuse que son comparateur.

b Ratio estimé en retenant une perspective d'un ministère de la santé, et n'incorporant que les coûts directs occasionnés par la maladie ou son traitement.

L'INESSS juge que l'étude pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique et que le modèle représente de façon adéquate l'évolution des complications liées à la condition médicale. Toutefois, il s'est interrogé sur certains éléments clés, dont quelques-uns constituent des limites et d'autres sont susceptibles d'affecter l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- Au regard des événements cliniques, certaines différences entre l'édoxaban et la warfarine ne sont pas significatives sur le plan statistique, dans l'étude Hosukai-VTE. Les risques relatifs sont donc ajustés dans le modèle pour en tenir compte.
- Dans le scénario de base du fabricant, la durée de traitement considérée est de 6 mois. Elle est modifiée à un maximum de 12 mois, sur la base des données cliniques disponibles.
- Les valeurs d'utilité ne proviennent pas des essais cliniques, mais d'autres sources qui utilisent diverses méthodes de mesure. Cette incertitude a été testée en analyse de sensibilité.

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

À la suite de ces modifications, incluant les analyses de sensibilité réalisées, les résultats démontrent que l'édoxaban est une stratégie dominante selon la perspective sociétale, c'est-à-dire qu'elle est plus efficace et moins coûteuse que la warfarine. En conclusion, selon l'INESSS, l'édoxaban satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de la TEV, lorsque la comparaison est faite avec la warfarine. Toutefois, il ne peut se prononcer sur l'efficacité de l'édoxaban par rapport aux autres AOD.

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

L'anticoagulothérapie orale par la warfarine est une approche utilisée pour le traitement et la prévention des récurrences de TEV. Bien qu'elle ait longtemps été considérée comme le médicament de référence, son usage en pratique courante est parfois complexe. En effet, elle a un index thérapeutique étroit : une anticoagulation insuffisante accroît le risque de récurrence et une anticoagulation excessive peut causer des saignements. De plus, la warfarine, qui est sujette aux interactions alimentaires et médicamenteuses, nécessite un suivi régulier. Pour les patients, ce suivi exige périodiquement un déplacement dans un centre de prélèvement ou une visite à domicile, ce qui peut être associé à une perte de productivité.

Le fardeau du suivi de l'anticoagulation orale avec la warfarine incombe à plusieurs professionnels de la santé. Afin de prendre en charge le suivi des patients anticoagulés, divers mécanismes sont déployés dans le réseau, notamment des cliniques d'anticoagulothérapie. L'allègement du suivi de la warfarine pourrait permettre de dégager certains professionnels pour répondre à d'autres besoins, tant en établissement que dans l'organisation des soins à domicile. Cela est particulièrement important dans un contexte de ressources limitées. L'INESSS reconnaît que ces considérations organisationnelles et humaines sont importantes.

De plus, selon les plus récentes lignes directrices de traitement de l'American College of Chest Physician (Kearon 2016), les AOD sont préférés à la warfarine pour le traitement des TEV.

Par ailleurs, l'effet de l'édoxaban, contrairement à celui de l'héparine et de la warfarine, ne peut être renversé par le sulfate de protamine ou la vitamine K, ni par aucun autre produit d'usage courant. En conséquence, des préoccupations demeurent quant aux saignements, qui pourraient entraîner le recours accru à des dérivés sanguins.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse basée sur une approche mixte pour déterminer le nombre d'ordonnances d'anticoagulants pour le traitement de la TEV et la prévention des récurrences. Dans cette analyse, il est supposé que :

- une proportion de ■■■ % de toutes les ordonnances d'anticoagulants oraux est attribuée à la TEV, et ce, sur la base de données épidémiologiques;
- les parts de marché de l'édoxaban seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % les 3 années suivant son inscription. Elles proviendraient de l'apixaban et du rivaroxaban;
- la durée d'une ordonnance est de 14 jours et que la durée de traitement est de ■■■ mois.

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

Impact budgétaire de l'inscription de Lixiana^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement des patients atteints de thromboembolie veineuse

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant ^b	RAMQ ^c	\$	\$	\$	\$
	Nombre d'ordonnances				
INESSS ^d	RAMQ ^e	83 912 \$	289 797 \$	545 662 \$	919 371 \$
	Nombre de personnes	154	534	1 007	1 007 ^f
IMPACT NET					
Fabricant ^{a,b,c}	RAMQ	\$	\$	\$	\$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			\$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			\$
INESSS ^{d,g}	RAMQ ^{c,h}	- 6 549 \$	-20 378 \$	-35 093 \$	-62 020 \$
	Établissement ⁱ	28 815 \$	99 918 \$	188 422 \$	317 155 \$
	Total	22 266 \$	79 540 \$	153 329 \$	255 135 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^e			-206 485 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^j			363 746 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b L'indication de paiement s'applique au traitement de la TEV et à la prévention des récives.
- c Les estimations incluent le coût en médicament de l'édoxaban et de l'héparine.
- d L'indication de paiement s'applique au traitement de la TEV.
- e Les estimations incluent le coût en médicament de l'édoxaban seulement.
- f Ce nombre total est basé sur l'hypothèse qu'un même patient peut être traité, donc comptabilisé, sur plus d'une année.
- g Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- h Les estimations tiennent compte du coût de traitement de l'héparine, poursuivie pendant 3 jours en externe.
- i Les estimations tiennent compte du coût de traitement de l'héparine seulement, commencé en établissement pendant 4 jours.
- j Les estimations tiennent compte du fait que l'héparine sera prise pendant 7 jours en établissement.

Plusieurs hypothèses émises par le fabricant ont été modifiées par l'INESSS, notamment :

- L'héparine est considérée dans le calcul du coût de traitement pour l'édoxaban. Selon les experts, il est estimé que les patients commenceraient leur traitement à base d'héparine en établissement pendant 4 jours. Ces modifications engendrent une augmentation significative des estimations.
- Le nombre de patients recevant une ordonnance spécifiquement pour le traitement de la TEV provient des données de statistiques de facturation de la RAMQ.
- La durée d'une ordonnance est standardisée à 30 jours, ce qui diminue les estimations considérant une réduction du nombre d'ordonnances et, donc, de coûts associés aux services professionnels du pharmacien.
- Les patients reçoivent des traitements de durée variable. En effet, une distribution des patients par durée de traitement est établie afin de déterminer la proportion de patients prenant chacun des AOD pour 3 mois, 6 mois et 12 mois.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription de l'édoxaban dans la section des médicaments d'exception de la liste engendrerait des économies au budget de la RAMQ de l'ordre de 62 000 \$ au cours des trois prochaines années, tandis qu'elle générerait des coûts au budget des établissements de l'ordre de 317 000 \$, pour un impact net budgétaire total estimé à 255 000 \$. Sur la base de l'hypothèse de certains experts, selon laquelle l'édoxaban ne serait

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

administré qu'aux patients qui, de toute façon, auraient reçu une héparine, l'impact budgétaire net se traduirait par des économies de l'ordre de 205 000 \$ sur le budget de la RAMQ.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'il est raisonnable d'inscrire l'édoxaban sur les listes des médicaments pour le traitement de la thromboembolie veineuse.

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

Motifs de la position unanime

- L'efficacité de l'édoxaban est non inférieure à celle d'un traitement usuel avec la warfarine pour le traitement de la thromboembolie veineuse.
- L'édoxaban provoque moins de saignements que la warfarine. Son profil d'innocuité est favorable.
- L'inscription de l'édoxaban représenterait un choix thérapeutique supplémentaire pour certains patients.
- L'édoxaban nécessite un suivi moins complexe que la warfarine. L'allègement de ce suivi pourrait permettre de dégager certaines ressources professionnelles pour répondre à d'autres besoins.
- Le coût du traitement avec l'édoxaban, après une héparinothérapie de 7 jours, est supérieur à celui avec l'apixaban, le rivaroxaban et la warfarine, dans la majorité des situations.
- Du point de vue pharmacoéconomique, les résultats démontrent que l'édoxaban est une option dominante lorsqu'elle est comparée à la warfarine. Toutefois, son efficacité par rapport aux autres AOD n'a pu être évaluée.
- Des économies d'environ 62 000 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de l'édoxaban, alors que des coûts additionnels de plus de 317 000 \$ seraient imputés au budget des établissements.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Büller HR, Décousus H, et coll.** Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406-15.
- **Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et coll.** Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149(2):315-52.
- **Wells G, Kelly S, Elliott J, et coll.** Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolic events: a systematic review and network meta-analysis. Ottawa: Cardiovascular Research Methods Centre, University of Ottawa Heart Institute (CRMC-UOHI); 2016.

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

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

2.2 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVELLES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS

STELARA^{MC} – Maladie de Crohn

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Stelara

Dénomination commune : Ustekinumab

Fabricant : Janss. Inc

Formes : Solution injectable sous-cutanée (seringue) et solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 90 mg/ml (1 ml) et 5 mg/ml (26 ml)

Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception (teneur de 90 mg/ml)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception (teneur de 5 mg/ml)

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Stelara^{MC} pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave et d'inscrire la fiole de 5 mg/ml pour cette indication.

Indication reconnue pour le paiement :

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

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

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

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

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser, pour chacun des anti-TNF α utilisés, la nature de l'intolérance, la contre-indication ou la justification de l'échec thérapeutique en y incluant la durée du traitement.

L'autorisation initiale est donnée pour une durée maximale de 4 mois.

Lors de demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. Chacune des demandes sera alors autorisées à raison de 90 mg toutes les 8 à 12 semaines pour une durée maximale de 12 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal humain inhibant la bioactivité des interleukines humaines IL-12 et IL-23. Il est indiqué notamment pour « le traitement de la maladie de Crohn modérément à sévèrement active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance aux immunomodulateurs ou à au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), ou qui ont présenté une réponse insatisfaisante, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes ». Actuellement, trois agents biologiques sont inscrits sur les listes dans la section des médicaments d'exception pour le traitement de la maladie de Crohn : l'adalimumab (Humira^{MC}), l'infliximab (Inflixtra^{MC}) et le vedolizumab (Entyvio^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Stelara^{MC} pour cette indication par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celle de Feagan (2016), qui rapporte les résultats de deux études d'induction (UNITI-1 et UNITI-2) et d'une étude de maintien (IM-UNITI), a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau non publiée a également été considérée afin de soutenir l'analyse pharmacoéconomique.

UNITI-1 et UNITI-2

Ce sont deux essais de phase 3 multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlés par placebo et à double insu. Ils ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement d'induction avec l'ustekinumab chez des adultes atteints de la maladie de Crohn depuis au moins trois mois. Les patients inclus devaient présenter un score *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) de 220 à 450 points. Dans UNITI-1, ils devaient également avoir fait usage d'au moins un inhibiteur du TNF α (anti-TNF α) et ne pas avoir répondu au traitement ou y être intolérants. Dans UNITI-2, ils devaient avoir présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux corticostéroïdes ou aux immunomodulateurs. Ils pouvaient avoir fait usage d'un anti-TNF α , mais ne devaient pas avoir présenté un échec au traitement ou y être intolérants. Dans ces études, les patients ont été répartis pour recevoir, par voie intraveineuse, une dose unique d'ustekinumab de 130 mg ou d'environ 6 mg/kg ou un placebo. L'objectif d'évaluation principal est la réponse clinique à la semaine 6, définie par une diminution d'au moins 100 points du score CDAI par rapport à la valeur initiale ou un score CDAI inférieur à 150 points chez les patients ayant un score de 220 à 248 points à l'inclusion. Une analyse statistique hiérarchique est réalisée. Seuls les résultats relatifs à la dose recommandée au Canada pour l'induction d'environ 6 mg/kg sont retenus. Les

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

résultats les plus pertinents, obtenus selon la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Principaux résultats d'efficacité des essais UNITI-1 et UNITI-2 (Feagan 2016)

Paramètre d'évaluation ^a	UNITI-1		UNITI-2	
	Ustekinumab ^b n = 249	Placebo n = 247	Ustekinumab ^b n = 209	Placebo n = 209
Réponse clinique à la semaine 6 ^c	33,7 % p = 0,003	21,5 %	55,5 % p < 0,001	28,7 %
Rémission clinique à la semaine 8 ^d	20,9 % p < 0,001	7,3 %	40,2 % p < 0,001	19,6 %
Réponse clinique à la semaine 8 ^c	37,8 % p < 0,001	20,2 %	57,9 % p < 0,001	32,1 %

a Exprimé en proportion de patients.

b Ustekinumab à une dose d'environ 6 mg/kg par voie intraveineuse.

c Définie par une diminution d'au moins 100 points au score *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) par rapport à la valeur initiale ou un score CDAI inférieur à 150 points chez les patients ayant un score de 220 à 248 points à l'inclusion. Le CDAI permet d'évaluer l'intensité de la maladie et les scores varient de 0 à 600, 600 représentant l'atteinte la plus grave.

d Définie par un score CDAI inférieur à 150 points.

IM-UNITI

Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement de maintien avec l'ustekinumab chez des patients atteints de la maladie de Crohn. Les patients inclus devaient avoir reçu de l'ustekinumab au cours de l'étude UNITI-1 ou UNITI-2 et avoir obtenu une réponse clinique à la semaine 8. Ils ont été répartis pour recevoir, par voie sous-cutanée, de l'ustekinumab 90 mg toutes les 8 semaines, de l'ustekinumab 90 mg toutes les 12 semaines ou un placebo. L'objectif d'évaluation principal est la rémission clinique à la semaine 44, définie par un score CDAI inférieur à 150 points. Une analyse statistique hiérarchique est réalisée. Les résultats les plus pertinents sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'essai IM-UNITI (Feagan 2016)

Paramètre d'évaluation ^a Valeur p par rapport au placebo	Ustekinumab 90 mg toutes les 8 semaines n = 128	Ustekinumab 90 mg toutes les 12 semaines n = 129	Placebo n = 131
Rémission clinique ^b	53,1 % p = 0,005	48,8 % p = 0,04	35,9 %
Réponse clinique ^c	59,4 % p = 0,02	58,1 % p = 0,03	44,3 %
Rémission clinique durable ^d	(n = 78) 66,7 % p = 0,007	(n = 78) 56,4 % p = 0,19	45,6 % (n = 79)
Rémission sans corticostéroïdes ^e	46,9 % p = 0,004	42,6 % p = 0,04 ^f	29,8 %
Rémission clinique parmi les patients provenant de UNITI-1 ^g	41,1 % p = 0,10 (n = 56)	38,6 % p = 0,14 ^f (n = 57)	26,2 % (n = 61)

a Résultat à la semaine 44, exprimé en proportion de patients.

b Définie par un score au *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) inférieur à 150 points. Le CDAI permet d'évaluer l'intensité de la maladie et les scores varient de 0 à 600, 600 représentant l'atteinte la plus grave.

c Définie par une diminution d'au moins 100 points du score CDAI par rapport à la valeur lors de l'inclusion dans l'étude d'induction ou un score CDAI inférieur à 150 points chez les patients ayant un score de 220 à 248 points à l'inclusion dans l'étude d'induction.

d Définie par une rémission clinique à l'entrée dans l'étude de maintien et à la semaine 44.

e Définie par un score CDAI inférieur à 150 points chez les patients ne recevant pas de corticostéroïdes à la semaine 44.

f En raison de l'analyse statistique hiérarchique, le résultat pour ce paramètre est considéré comme exploratoire.

g Les patients inclus dans UNITI-1 devaient avoir fait usage d'au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNFα) et ne pas avoir répondu au traitement ou y être intolérants.

Ces études sont de bonne qualité méthodologique. Le nombre de sujets est acceptable, la répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et la population est comparable entre les groupes pour chacune des études. Toutefois, le choix du comparateur est discutable puisque l'utilisation d'un anti-TNFα au lieu d'un placebo aurait été plus pertinente. Le score CDAI des patients à l'inclusion est caractéristique des patients atteints de maladie de Crohn modérée à grave. Les sujets inclus dans UNITI-1 et UNITI-2 diffèrent quant à l'utilisation préalable d'anti-TNFα, ce qui permet d'évaluer l'efficacité de l'ustekinumab chez les différentes populations traitées en pratique clinique. Par ailleurs, les paramètres d'évaluation principaux et secondaires sont jugés pertinents, notamment la rémission sans corticostéroïdes. De fait, ces derniers s'accompagnent d'effets indésirables et de complications notables, particulièrement s'ils sont prescrits à fortes doses ou sur une longue période.

Les résultats des études d'induction démontrent que l'ustekinumab est plus efficace que le placebo pour induire une réponse ainsi qu'une rémission clinique. De plus, l'ustekinumab s'est avéré plus efficace que le placebo pour maintenir une rémission clinique ainsi qu'une réponse clinique à la semaine 44, que les produits soient administrés toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines. Les résultats sont également en faveur de l'ustekinumab en cas d'administration toutes les 8 semaines pour la rémission clinique durable et la rémission sans corticostéroïdes. Pour ce dernier paramètre, les résultats semblent numériquement en faveur de l'ustekinumab administré toutes les 12 semaines, mais ceux-ci doivent être considérés comme exploratoires, en raison de l'analyse statistique hiérarchique. Les résultats concernant la rémission clinique parmi les patients ayant eu un échec à au moins un anti-TNFα ou étant intolérants à celui-ci ne sont pas statistiquement en faveur de l'ustekinumab. Cependant, la

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

faible puissance statistique limite les conclusions pouvant être tirées de cette analyse de sous-groupe.

Innocuité

La fréquence des effets indésirables rapportés avec l'ustekinumab et le placebo est semblable. Les plus fréquents sont l'arthralgie, la rhinopharyngite, les infections et les céphalées. Un faible pourcentage de patients a présenté une infection sérieuse et une réaction au site d'injection. Par ailleurs, le pourcentage de patients chez qui l'on a décelé des anticorps dirigés contre l'ustekinumab est de 2,3 %, ce qui est considéré comme faible. L'ustekinumab est donc globalement bien toléré. De surcroît, les données recueillies lors de son usage pour le traitement d'autres conditions médicales rassurent quant à son innocuité à long terme.

Méta-analyse en réseau

La méta-analyse en réseau non publiée a pour but de comparer l'efficacité relative de l'ustekinumab pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave, chez les patients ayant eu un échec aux traitements conventionnels ou à au moins un anti-TNF α . Les études incluses portent sur l'adalimumab, l'infliximab, l'ustekinumab et le vedolizumab. Cette méta-analyse comporte plusieurs limites. En effet, les études incluses sont de durées variables et les objectifs principaux et secondaires ne sont pas évalués au même moment. De plus, il existe une hétérogénéité importante quant aux populations, principalement au regard de l'utilisation préalable d'agents biologiques ou concomitante de corticostéroïdes, ainsi qu'à la durée de la maladie. Plusieurs analyses ont été effectuées, notamment des analyses de sensibilité sur certains paramètres, mais plusieurs sources d'hétérogénéité pouvant avoir une influence sur les résultats n'ont pas fait l'objet d'une telle analyse. L'INESSS estime que cette méta-analyse en réseau présente trop de limites pour que ses conclusions soient retenues.

Besoin de santé

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire des intestins qui se caractérise par des poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Elle peut atteindre toute section du tractus gastro-intestinal. Son traitement a pour objectif de réduire l'inflammation, d'induire une réponse et une rémission clinique, ainsi que de les maintenir afin de ralentir l'évolution naturelle de la maladie, d'éviter les hospitalisations et de retarder la chirurgie. Le traitement de la maladie de Crohn débute en général par des aminosalicylates. Lorsqu'elle évolue, des immunosuppresseurs peuvent être utilisés. Des corticostéroïdes peuvent être ajoutés ponctuellement en présence de symptômes importants ou encore de façon continue si les symptômes tendent à réapparaître lorsque le sevrage est tenté. Chez les patients pour qui ces traitements ne permettent pas d'obtenir une réponse satisfaisante ou chez ceux qui ne peuvent les recevoir, un anti-TNF α est alors administré. À la suite de l'essai d'anti-TNF α ou en présence d'une contre-indication à ces derniers, l'utilisation d'un médicament ayant un autre mécanisme d'action est souhaitable. Actuellement, le vedolizumab, qui s'administre par voie intraveineuse, est le seul traitement disponible. L'arrivée d'une option de traitement par voie sous-cutanée pourrait être un choix privilégié par certains patients. L'ustekinumab pourrait donc combler un besoin de santé.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

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

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'études de bonne qualité méthodologique.
- L'ustekinumab est plus efficace que le placebo pour induire une réponse et une rémission clinique, peu importe l'usage antérieur d'anti-TNF α .
- L'ustekinumab est globalement bien toléré.
- L'ustekinumab pourrait combler un besoin de santé, particulièrement chez les patients ayant présenté un échec aux anti-TNF α ou en présence d'une contre-indication à ces derniers.

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

Le prix de vente garanti de la fiole d'ustekinumab de 130 mg pour perfusion intraveineuse et celle de 90 mg pour injection sous-cutanée est de 2 079,84 \$ et 4 311,72 \$, respectivement. Son coût annuel de traitement, comprenant une dose d'environ 6 mg/kg administrée par voie intraveineuse à la semaine 0, suivie d'une dose de 90 mg administrée par voie sous-cutanée à la semaine 8, puis toutes les 8 ou 12 semaines par la suite, varie de 23 486 \$ à 32 110 \$ la première année et de 21 559 \$ à 30 182 \$ la deuxième année. Son coût de traitement la première année est supérieur à celui d'Inflectra^{MC} (16 800 \$); il se situe dans l'intervalle de celui de l'adalimumab (21 427 \$ à 35 712 \$) et de part et d'autre de celui du vedolizumab (26 320 \$). Les mêmes constats s'appliquent la deuxième année. Ces coûts sont calculés pour une personne dont la masse corporelle est de 70 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour but d'évaluer les ratios différentiels de l'ustekinumab dans le traitement de la maladie de Crohn modérément à sévèrement active, comparativement à l'infliximab, à l'adalimumab, au vedolizumab et aux traitements standards. Ces derniers correspondent aux immunomodulateurs et aux corticostéroïdes. L'analyse inclut deux populations, soit les patients qui ont connu un échec des traitements standards et ceux n'ayant pas répondu aux anti-TNF α . De plus, elle tient compte de différentes fréquences d'administration de l'ustekinumab. Cette analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un arbre décisionnel qui modélise la réponse au traitement lors de son induction, selon trois états de santé : la rémission, la réponse et l'absence de réponse. Pour la phase de maintien, un modèle de Markov simule la réponse au traitement selon ces trois états de santé, de même que la perte de réponse, l'échec du traitement, la chirurgie et le décès;
- un horizon temporel de 25 ans;
- des données d'efficacité provenant des études UNITI pour l'ustekinumab et de la méta-analyse en réseau non publiée pour les autres agents biologiques;
- des valeurs d'utilité spécifiques aux états de santé provenant de la documentation scientifique;
- une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des traitements, de suivi de la maladie, des infections sérieuses, de la chirurgie et de la perte de productivité du patient.

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

La comparaison portant sur les autres agents biologiques ne peut être retenue puisque les données de la phase d'induction proviennent de la méta-analyse en réseau qui a été rejetée. Par conséquent, seule l'analyse portant sur l'ustekinumab comparativement aux meilleurs soins de soutien est considérée. De plus, les résultats retenus sont ceux portant sur la fréquence d'administration mixte de l'ustekinumab, soit toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines, selon les besoins des patients.

Ratios coût-utilité différentiels de l'ustekinumab comparativement aux traitements standards pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave chez les patients ne pouvant bénéficier d'un traitement aux anti-TNFα

Perspective sociétale Horizon temporel de 25 ans		Ustekinumab ^a	Traitements standards	Résultat différentiel
FABRICANT				
QALY par patient		8,42	8,05	0,37
Coût total par patient		557 227 \$	540 853 \$	16 374 \$
Ratio coût-utilité différentiel				44 151 \$/QALY gagné
INESSS				
QALY par patient		8,42	8,05	0,37
Coût total par patient		568 283 \$	551 200 \$	17 083 \$
Ratio coût-utilité différentiel ^b				< 46 141 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes ^{b,c}	< 35 425 \$/QALY gagné à < 56 856 \$/QALY gagné		

QALY : Année de vie pondérée par la qualité.

a L'ustekinumab est administré toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines.

b La perte d'efficacité modélisée de l'ustekinumab serait surestimée et, par conséquent, les ratios différentiels seraient surestimés.

c Ratio estimé en diminuant ou en augmentant la proportion de jours de travail affectés par l'absentéisme et le présentéisme.

L'INESSS juge que l'étude pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique et que le modèle représente de façon adéquate l'évolution de la condition médicale. Toutefois, il s'est interrogé sur certains éléments clés, dont quelques-uns constituent des limites et d'autres sont susceptibles d'affecter l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- La proportion des patients ayant un échec aux anti-TNFα et qui utiliseront l'ustekinumab toutes les 8 semaines et toutes les 12 semaines en phase de maintien est de 90 % et 10 %, respectivement. Cette estimation est issue des données de statistiques de facturation de la RAMQ. Cela a un effet à la hausse sur le ratio.
- La proportion des patients en rémission dans le groupe recevant les traitements standards de la phase d'induction a été modifiée afin de refléter celle de l'étude UNITI-1. Cette modification diminue légèrement le ratio.
- Les données d'efficacité après un an de traitement sont extrapolées à partir des données provenant de la documentation scientifique, lesquelles portent sur les anti-TNFα. Selon les experts consultés, la perte d'efficacité serait surestimée avec l'ustekinumab, mais d'une ampleur difficilement quantifiable. Par conséquent, les ratios seraient surestimés.

À la suite de ces modifications, les résultats démontrent que l'ustekinumab, comparé aux traitements standards, est une stratégie efficiente avec un ratio de 46 141 \$/année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) selon la perspective sociétale.

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

En conclusion, selon l'INESSS, l'ustekinumab satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement aux anti-TNF α , lorsque la comparaison est faite avec les traitements standards. Toutefois, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficacité de l'ustekinumab par rapport à celle des autres agents biologiques remboursés pour cette maladie.

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

Conséquences sur la santé de la population

Conséquence sur la productivité

Les patients atteints de la maladie de Crohn présentent des symptômes qui peuvent être particulièrement inconfortables, tels que des selles fréquentes et le besoin urgent de se rendre aux toilettes. Ces symptômes peuvent affecter la vie quotidienne des patients ainsi qu'engendrer un stress et de la fatigue, et les obliger à s'absenter du travail. De l'avis des experts consultés, certaines personnes peuvent perdre leur emploi, car la nature de leur travail peut faire que l'employeur ne peut tolérer leurs absences répétées ou leur présentéisme. Selon un rapport produit en 2012 par la fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin, 43 % des personnes atteintes de ces maladies, dont la maladie de Crohn, et qui occupaient un emploi ont dû prendre des congés en raison de leur maladie. En effet, il est estimé que 7,2 jours de travail par personne par année sont perdus en raison leur maladie. L'ustekinumab permet d'induire une réponse et une rémission clinique chez des patients qui ont déjà fait l'essai d'un anti-TNF α . Compte tenu de cette amélioration sur le plan des symptômes, il est possible que l'ustekinumab ait un effet favorable au regard de ces conséquences.

Conséquences de l'usage des corticostéroïdes oraux

Malgré l'optimisation du traitement standard, l'utilisation de corticostéroïdes peut être nécessaire si la maladie de Crohn demeure active. Leur usage s'accompagne d'effets indésirables et de complications, particulièrement lorsqu'ils sont prescrits à fortes doses ou pendant longtemps. Parmi les plus sérieux figurent la diminution de la tolérance au glucose, l'athérosclérose, l'ostéoporose ainsi que la survenue de fractures.

Analyse d'impact budgétaire

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

- La prévalence de la maladie de Crohn est de 0,36 % au Québec.
- La proportion de patients atteints d'une maladie active modérée à grave est de ■ %.
- La proportion des patients admissibles au traitement par un agent biologique est de ■ %, avec un taux de croissance annuelle des patients de ■ %.
- La proportion des patients couverts par la RAMQ est ■ %.
- ■ % des patients atteints de la maladie de Crohn modérée à grave ont présenté un échec aux traitements standards.

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

- Les parts de marché de l'ustekinumab seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % au cours des trois prochaines années; elles proviendraient d'Inflectra^{MC}, de l'adalimumab et du vedolizumab. À ces patients s'ajoutent les ■■■ déjà traités par l'ustekinumab par le biais de la mesure du patient d'exception.
- ■■■ % des patients sous ustekinumab le reçoivent toutes les 8 semaines et ■■■ % toutes les 12 semaines.

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication de paiement à Stelara^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant ^b	RAMQ	8 259 843 \$	11 487 748 \$	15 957 805 \$	35 705 396 \$
	Nombre de personnes	277	386	537	1 199
INESSS ^c	RAMQ	8 650 459 \$	9 140 233 \$	9 484 258 \$	27 274 950 \$
	Nombre de personnes	302	319	331	331 ^d
IMPACT NET					
Fabricant ^{a,b}	RAMQ	547 823 \$	1 067 830 \$	1 776 823 \$	3 392 476 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			1 227 840 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			38 141 247 \$
INESSS ^{c,e}	RAMQ ^f	8 071 753 \$	8 168 222 \$	8 256 474 \$	24 496 449 \$
	RAMQ ^g	164 914 \$	873 844 \$	962 097 \$	2 000 855 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^h			23 385 256 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ⁱ			40 391 967 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b L'indication de paiement concerne les patients qui ont présenté une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance aux immunomodulateurs ou à un anti-TNFα, ou qui ont présenté une réponse inadéquate, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes.
- c L'indication de paiement concerne les patients qui présentent une intolérance ou une contre-indication, ou bien qui n'ont pas répondu aux anti-TNFα.
- d Ce nombre total est basé sur l'hypothèse selon laquelle un même patient peut être traité, donc comptabilisé, pour chacune des 3 années.
- e Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- f Les estimations ne tiennent pas compte des coûts qui sont engendrés par l'ustekinumab pour cette indication par le biais de la mesure du patient d'exception.
- g Les estimations tiennent compte des coûts qui sont engendrés par l'ustekinumab pour cette indication par le biais de la mesure du patient d'exception.
- h La proportion de nouveaux patients sous vedolizumab et ustekinumab est diminuée de 25 %.
- i Le calcul tient compte d'une croissance annuelle moyenne d'environ 25 % en cas d'ajout d'une indication de paiement pour l'ustekinumab.

Selon l'INESSS, étant donné que l'ustekinumab aurait une indication de paiement plus restreinte que celle demandée par le fabricant, l'impact budgétaire brut prévu par ce dernier est surestimé. Le nombre de personnes assurées qui recevraient l'ustekinumab au cours des trois prochaines années pour la maladie de Crohn a été extrapolé à l'aide des statistiques de facturation de la RAMQ, à partir des données de remboursement autorisé par le biais de la mesure du patient d'exception. De plus, les hypothèses suivantes ont été émises :

- Il est estimé, selon l'avis d'experts, qu'environ 85 % des nouveaux patients qui ont une intolérance, une contre-indication ou qui n'ont pas répondu aux anti-TNFα recevraient l'ustekinumab et 15 % le vedolizumab.

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

- 90 % des patients sous ustekinumab le recevraient toutes les 8 semaines et 10 % toutes les 12 semaines, selon les données de statistiques de facturation de la RAMQ.

Compte tenu des éléments précédents, l'ajout d'une indication à l'ustekinumab pour son paiement engendrerait des coûts au budget de la RAMQ de l'ordre de 24,5 M\$ au cours des trois prochaines années. Toutefois, il convient de noter que la majorité de ces patients reçoivent déjà l'ustekinumab pour cette indication, par le biais de la mesure du patient d'exception. Par conséquent, les coûts réels engendrés seraient plutôt de l'ordre de 2 M\$.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à l'ustekinumab et d'inscrire la fiole aux listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave.

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

Motifs de la position unanime

- L'ustekinumab est plus efficace que le placebo pour induire et maintenir une réponse et une rémission clinique.
- L'ustekinumab est généralement bien toléré.
- L'ustekinumab pourrait combler un besoin de santé, particulièrement chez les patients ayant présenté un échec aux anti-TNF α ou en présence d'une contre-indication à ces derniers.
- L'ustekinumab, comparativement aux traitements standards, est une stratégie efficiente chez les patients ne pouvant bénéficier d'un traitement aux anti-TNF α , avec un ratio de 46 141 \$/QALY gagné. Toutefois, son efficience par rapport aux autres agents biologiques n'a pu être évaluée.
- L'ajout d'une indication reconnue à l'ustekinumab sur la *Liste des médicaments* engendrerait des coûts au budget de la RAMQ de l'ordre de 24,5 M\$ au cours des trois prochaines années. Toutefois, il convient de noter que la majorité de ces patients reçoivent déjà l'ustekinumab par le biais de la mesure du patient d'exception. Par conséquent, les coûts réels engendrés seraient de l'ordre de 2 M\$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et coll.** Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375(20):1946-60.
- **Fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin.** L'impact des maladies inflammatoires de l'intestin au Canada : Rapport final et recommandations de 2012. 96p. [En ligne. Page consultée le 21 juillet 2016] <http://www.isupportibd.ca/pdf/ccfc-ibd-impact-report-2012-fr.pdf>

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

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

2.3 RECOMMANDATION DE MODIFICATION DES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique en présence de fibrillation auriculaire

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Eliquis

Dénomination commune : Apixaban

Fabricant : B.M.S.

Marque de commerce : Pradaxa

Dénomination commune : Dabigatran (étexilate)

Fabricant : Bo. Ing.

Marque de commerce : Xarelto

Dénomination commune : Rivaroxaban

Fabricant : Bayer

Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier l'indication reconnue pour le paiement d'Eliquis^{MC}, de Pradaxa^{MC} et de Xarelto^{MC} pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'événement embolique systémique chez les personnes atteintes de fibrillation auriculaire (FA). L'indication reconnue deviendrait la suivante :

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique chez les personnes qui présentent de la fibrillation auriculaire non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'apixaban, le dabigatran et le rivaroxaban sont des anticoagulants oraux directs (AOD, anciennement NACO) indiqués notamment pour la prévention de l'AVC et de l'événement embolique systémique chez les patients atteints de FA non valvulaire. Ils sont inscrits sur les listes à la section des médicaments d'exception pour cette indication. La récente évaluation de l'édoxaban (Lixiana^{MC}), un autre AOD, a amené l'INESSS à reconsidérer les exigences des indications reconnues pour le paiement de cette classe de médicaments.

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

BREF HISTORIQUE

Avril 2011	Pradaxa ^{MC} : Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception
Octobre 2012	Xarelto ^{MC} : Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception
Octobre 2013	Eliquis ^{MC} : Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

L'indication actuellement reconnue pour le paiement de ces produits est la suivante :

- ◆ chez les personnes qui présentent de la fibrillation auriculaire non valvulaire nécessitant une anticoagulation :
 - chez qui l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone ne se trouve pas dans l'écart thérapeutique visé;
 - ou
 - pour qui le suivi de l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone n'est pas possible ou n'est pas disponible.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE / JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

La présente évaluation découle de la volonté de l'INESSS de prendre en compte l'évolution de la pratique clinique qui tend à favoriser l'utilisation des AOD plutôt que la warfarine pour la prévention de l'AVC et de l'événement embolique systémique chez les patients atteints de FA non valvulaire. Celle-ci est en accord avec les plus récentes lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie (2016) et de l'*European Society of Cardiology* (2016). En effet, ces deux organismes recommandent un usage préférentiel des AOD plutôt que la warfarine pour cette indication. Les AOD sont au moins aussi efficaces que la warfarine, mais le risque de saignement est généralement moindre avec ceux-ci. Par conséquent, l'INESSS est d'avis de ne plus limiter l'accès aux AOD aux seuls patients chez qui l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone n'est pas optimale ou chez qui le suivi de cette anticoagulation n'est pas possible ou disponible. Notons que le choix de l'anticoagulant oral doit se faire en fonction du rapport entre les risques et les bénéfices propres à chaque individu.

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé des indications reconnues de ces produits n'entraîne pas de modification des conclusions des évaluations antérieures.

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

L'anticoagulation orale par la warfarine est une approche utilisée pour la prévention des AVC. Bien qu'elle ait longtemps été considérée comme le médicament de référence dans un contexte de FA, son usage en pratique courante est parfois complexe. En effet, elle a un index thérapeutique étroit : une anticoagulation insuffisante accroît le risque d'AVC ischémique et une anticoagulation excessive peut causer des saignements. De plus, la warfarine, qui est sujette aux interactions alimentaires et médicamenteuses, nécessite un suivi régulier. Pour les patients, ce suivi exige régulièrement un déplacement dans un centre de prélèvement ou une visite à domicile, ce qui peut être associé à une perte de productivité.

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

Le fardeau du suivi de l'anticoagulation orale avec la warfarine incombe à plusieurs professionnels de la santé. Afin de prendre en charge les patients, divers mécanismes sont déployés dans le réseau, notamment des cliniques d'anticoagulothérapie. L'allègement du suivi de la warfarine pourrait permettre de dégager certaines ressources professionnelles pour répondre à d'autres besoins, tant en établissement que dans l'organisation des soins à domicile. Cela est particulièrement important dans un contexte de ressources limitées. L'INESSS reconnaît que ces considérations organisationnelles et humaines sont importantes.

Selon les plus récentes lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie (2016), les AOD sont recommandés de préférence à la warfarine pour le traitement de la FA non valvulaire. L'*European Society of Cardiology* (2016) adhère aussi à un usage préférentiel des AOD, qui font notamment l'objet d'une forte recommandation chez les patients atteints de FA, qui commencent une anticoagulation.

Analyse d'impact budgétaire

En ce qui concerne l'impact budgétaire qu'engendrerait la modification de l'indication reconnue pour le paiement des AOD, l'INESSS a réalisé une analyse à partir des données de facturation de la RAMQ. Cette analyse suppose que :

- Un patient est considéré comme un nouvel utilisateur de warfarine ou de nicoumalone s'il n'a pas reçu d'anticoagulant oral dans les 365 jours précédant sa première ordonnance de warfarine ou de nicoumalone, et s'il a été assuré en continu durant cette période;
- Parmi ces nouveaux utilisateurs, la proportion des ordonnances de warfarine ou de nicoumalone associées à la FA serait de 86,6 %, basée sur celle que l'on retrouve globalement avec les AOD dans cette indication;
- Ceux ayant des antécédents de maladies rénales chroniques (environ 20 %) ne prendraient pas d'AOD en raison d'une contre-indication. Une proportion additionnelle de patients présentant d'autres contre-indications à l'utilisation d'AOD serait de 5 %;
- Tous les nouveaux patients atteints de FA et ne présentant pas une contre-indication aux AOD seraient traités avec un de ceux-ci, aux dépens de la warfarine, d'une manière proportionnelle au marché détenu par chacun.

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

Impact budgétaire de la modification de l'indication reconnue pour le paiement des anticoagulants oraux directs en présence de fibrillation auriculaire

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT					
INESSS ^a	RAMQ	1 570 510 \$	1 148 025 \$	804 136 \$	3 522 671 \$
	Nombre d'ordonnances	16 134	11 794	8 261	36 189
IMPACT NET					
INESSS ^b	RAMQ	1 611 416 \$	1 177 927 \$	825 080 \$	3 614 423 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			3 338 959 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			4 033 520 \$

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

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

c Les estimations tiennent compte du fait que 80 % des ordonnances de warfarine et de nicoumalone concerneraient l'indication de fibrillation auriculaire.

d Les estimations tiennent compte du fait que 25 % des patients atteints d'une maladie rénale chronique utiliseraient un anticoagulant oral direct et qu'aucun patient n'aurait d'autres contre-indications à leur utilisation.

Sur cette base, il appert que la modification de l'indication reconnue pour le paiement des AOD en présence de FA aurait un impact de 3,6 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son entrée en vigueur. Toutefois, le nombre d'ordonnances de warfarine et de nicoumalone associées à la FA ainsi que la proportion de patients ayant une contre-indication à l'utilisation d'AOD peuvent influencer sur le résultat de l'estimation. Des analyses portant sur ces deux paramètres ont montré que les coûts pour la RAMQ pourraient varier de 3,3 M\$ à 4 M\$.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent de modifier l'indication reconnue pour le paiement d'Eliquis^{MC}, de Pradaxa^{MC} et de Xarelto^{MC} en présence de FA non valvulaire. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La pratique clinique actuelle au Québec tend à favoriser l'utilisation des AOD plutôt que la warfarine pour le traitement des patients atteints de FA non valvulaire, en raison de leur innocuité plus favorable.
- Les plus récentes lignes directrices canadiennes et européennes recommandent un usage préférentiel des AOD par rapport à la warfarine pour le traitement de la FA.
- Les AOD nécessitent un suivi moins complexe que la warfarine, ce qui pourrait être moins exigeant pour le patient et pourrait également permettre de dégager certaines ressources professionnelles pour répondre à d'autres besoins.
- Le changement d'indication reconnue proposé n'entraîne pas de modification des conclusions des évaluations pharmacoéconomiques antérieures.
- Bien que des coûts supplémentaires d'environ 3,6 M\$ sur 3 ans puissent être imputés au budget de la RAMQ, l'INESSS juge que cette modification de l'indication reconnue pour le paiement représente une décision responsable, juste et équitable, considérant que les AOD sont des médicaments plus sécuritaires et d'utilisation moins complexe que la warfarine dans la pratique courante.

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

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Canadian Cardiovascular Society Guidelines.** 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. Can J Cardiol. 2016;32:1170-85.
- **European Society of Cardiology.** 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893-2962.

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

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

XARELTO – Traitement des thromboembolies veineuses et prévention des récides

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Xarelto

Dénomination commune : Rivaroxaban

Fabricant : Bayer

Forme : Comprimé

Teneurs : 15 mg et 20 mg

Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier l'indication reconnue pour le paiement de Xarelto^{MC} pour le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV). L'indication reconnue deviendrait la suivante :

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ pour le traitement des personnes présentant une thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire);

Les autorisations sont données à raison d'une dose biquotidienne de 15 mg pendant les 3 premières semaines de traitement, suivie d'une dose quotidienne de 20 mg.

La durée maximale de l'autorisation pour le traitement de la thrombose veineuse profonde est de 6 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le rivaroxaban est un anticoagulant oral direct (AOD, anciennement NACO) indiqué notamment pour la prévention et le traitement de la TEV (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire). Il est inscrit sur les listes à la section des médicaments d'exception pour cette indication, pour les personnes ne pouvant pas recevoir le traitement standard à base d'héparine et d'un antagoniste de la vitamine K. De récents travaux d'évaluation concernant un autre AOD ont amené l'INESSS à reconsidérer les exigences des indications reconnues pour le paiement de cette molécule.

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

BREF HISTORIQUE

Octobre 2012 Thrombose veineuse profonde :
[Avis d'inscription aux listes des médicaments](#) – [Médicament d'exception](#)

Février 2014 Embolie pulmonaire :
[Avis d'ajout d'une indication reconnue](#) – [Médicament d'exception](#)

Les indications actuellement reconnues pour le paiement sont les suivantes :

- ♦ pour le traitement des personnes atteintes de thrombose veineuse profonde qui ne peuvent recevoir la thérapie constituée d'une héparine suivie d'un traitement par un antagoniste de la vitamine K.

Le traitement de la thrombose veineuse profonde avec le rivaroxaban doit inclure la dose biquotidienne de 15 mg pendant les 3 premières semaines de traitement suivie d'une dose quotidienne de 20 mg.

La durée maximale de l'autorisation est de 6 mois.

- ♦ pour le traitement des personnes atteintes d'une embolie pulmonaire qui ne peuvent recevoir la thérapie constituée d'une héparine suivie d'un traitement par un antagoniste de la vitamine K;

Le traitement de l'embolie pulmonaire avec le rivaroxaban doit inclure la dose biquotidienne de 15 mg pendant les 3 premières semaines de traitement suivie d'une dose quotidienne de 20 mg.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE / JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Au moment de son inscription, en raison du faible nombre d'études documentant l'efficacité de cette nouvelle classe et du manque d'expérience clinique, l'INESSS était d'avis que le rivaroxaban constituait une option de traitement additionnelle pour les personnes ne pouvant recevoir la thérapie standard.

La présente évaluation découle de la volonté de l'INESSS de prendre en compte l'évolution de la pratique clinique qui tend à favoriser l'utilisation des AOD plutôt que de la warfarine, tant pour le traitement que pour la prévention de la TEV. Cette pratique est en accord avec les plus récentes lignes directrices de l'*American College of Chest Physicians* (Kearon 2016). Les AOD sont au moins aussi efficaces que la warfarine, mais le risque de saignement associé à leur utilisation est généralement moindre. Par conséquent, l'INESSS est d'avis de ne plus limiter l'accès du rivaroxaban aux seuls patients chez qui l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone n'est pas optimale ou chez qui le suivi de cette anticoagulation n'est pas possible ou disponible. Notons que le choix de l'anticoagulant oral doit se faire en fonction du rapport risques-bénéfices propre à chaque individu.

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé des indications reconnues de ces produits n'entraîne pas de modification des conclusions des évaluations antérieures.

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

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

L'anticoagulothérapie orale par la warfarine est une approche utilisée pour le traitement et la prévention de la TEV. Bien qu'elle ait longtemps été considérée comme le médicament de référence pour cette indication, son usage en pratique courante est parfois complexe. En effet, son index thérapeutique est étroit : une anticoagulation insuffisante accroît le risque de récurrence, alors qu'une anticoagulation excessive peut causer des saignements. De plus, la warfarine, qui est sujette aux interactions alimentaires et médicamenteuses, nécessite un suivi régulier. Pour les patients dont la prise en charge n'est pas réalisée en pharmacie communautaire, ce suivi exige régulièrement un déplacement dans un centre de prélèvement ou des visites à domicile, ce qui peut être associé à une perte de productivité.

Le fardeau du suivi de l'anticoagulation orale avec la warfarine incombe à plusieurs professionnels de la santé. Afin de prendre en charge les patients, divers mécanismes sont déployés dans le réseau, notamment des cliniques d'anticoagulothérapie. L'allègement du suivi de la warfarine pourrait permettre de dégager certaines ressources professionnelles pour répondre à d'autres besoins, tant en établissement de santé que dans l'organisation des soins à domicile. Cela est particulièrement important dans un contexte de ressources limitées. L'INESSS reconnaît que ces considérations organisationnelles et humaines sont importantes.

Analyse d'impact budgétaire

En ce qui concerne l'impact budgétaire qu'engendrerait la modification de l'indication reconnue pour le paiement du rivaroxaban, l'INESSS a réalisé une analyse à partir des données de facturation de la RAMQ. Cette analyse suppose que :

- Un patient est considéré comme nouvel utilisateur de warfarine ou de nicoumalone s'il n'a pas reçu d'anticoagulant oral dans les 365 jours précédant la première ordonnance de l'un de ces produits, et s'il a été assuré en continu durant cette période;
- Environ 9,1 % de ces nouveaux utilisateurs recevraient une anticoagulothérapie avec un antagoniste de la vitamine K pour la TEV, chiffre basé sur ce que l'on retrouverait globalement avec les AOD dans cette indication, selon les données de facturation;
- La proportion de ceux présentant des contre-indications à l'utilisation des AOD serait d'environ 20 %;
- Le rivaroxaban irait chercher des parts de marché supplémentaires de 15 %, 20 % et 20 % dans les 3 années suivant la modification de l'indication reconnue pour le paiement. Elles proviendraient de la warfarine et de l'apixaban, selon des proportions respectives de 20 % et 80 %.

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

Impact budgétaire de la modification de l'indication reconnue pour le paiement de Xarelto^{MC} pour le traitement et la prévention de la thromboembolie veineuse

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT					
INESSS ^a	RAMQ	421 412 \$	772 846 \$	984 163 \$	2 178 421 \$
	Nombre de personnes	722	1 324	1 686	1 686 ^b
IMPACT NET					
INESSS ^c	RAMQ	-33 570 \$	-64 623 \$	-84 530 \$	-182 723 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^d			-137 092 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées ^e			-228 355 \$

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

b Ce nombre total est basé sur l'hypothèse qu'un même patient peut être traité, donc comptabilisé, sur plus d'une année.

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

d Les estimations tiennent compte d'une diminution de 25 % des parts de marché du rivaroxaban.

e Les estimations tiennent compte d'une augmentation de 25 % des parts de marché du rivaroxaban.

Sur cette base, il appert que la modification de l'indication reconnue pour le paiement du rivaroxaban pour le traitement et la prévention de la TEV engendrerait des économies d'environ 183 000 \$ sur le budget de la RAMQ, au cours des 3 premières années suivant son entrée en vigueur. Toutefois, les parts de marché supplémentaires que le rivaroxaban irait chercher après la modification de l'indication pourraient influencer sur le résultat de l'estimation. Des analyses de sensibilité portant sur ce paramètre ont montré que les économies pour la RAMQ pourraient varier environ de 137 000 \$ à 228 000 \$.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent de modifier l'indication reconnue pour le paiement de Xarelto^{MC} pour le traitement et la prévention de la TEV. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La pratique clinique actuelle au Québec tend à favoriser l'utilisation des AOD plutôt que la warfarine pour le traitement des patients présentant une TEV, en raison de leur profil d'innocuité plus favorable.
- Les plus récentes lignes directrices recommandent un usage préférentiel des AOD par rapport à la warfarine, pour le traitement et la prévention de la TEV.
- Les AOD nécessitent un suivi moins complexe que la warfarine, ce qui est moins exigeant pour le patient et pourrait également permettre de dégager certaines ressources professionnelles pour répondre à d'autres besoins.
- Le changement d'indication reconnue proposé n'entraîne pas de modification des conclusions des évaluations pharmacoéconomiques antérieures.
- La modification de l'indication reconnue pour le paiement entraînerait des économies d'environ 183 000 \$.
- L'INESSS juge que cette modification représente une décision responsable, juste et équitable, considérant que les AOD sont des médicaments plus sécuritaires et d'utilisation moins complexe que la warfarine.

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

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

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et coll.** Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149 (2):315-52.

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

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

3 AVIS DE REFUS

3.1 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE

CYSVIEW^{MC} – Détection du cancer papillaire de la vessie

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Cysview

Dénomination commune : Hexaminolévulinate (chlorhydrate d')

Fabricant : BioSyent

Forme : Trousse

Teneur : 100 mg

Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Cysview^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements*, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'hexaminolévulinate est un agent diagnostique indiqué « comme adjuvant à la cystoscopie en lumière blanche dans la détection du cancer papillaire de la vessie sans envahissement musculaire chez les patients avec cancer de la vessie confirmé ou soupçonné ». Aucun médicament n'est inscrit sur les listes des médicaments pour cette indication. Il s'agit de la première évaluation de Cysview^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Selon les *Statistiques canadiennes sur le cancer 2017* de la Société canadienne du cancer, le cancer de la vessie occupe le quatrième rang des cancers diagnostiqués chez les hommes et le douzième rang chez les femmes; il représente plus de 4 % de tous les cancers chez les deux sexes combinés. Pour le Québec, on estime le nombre de nouveaux cas de cancer de la vessie diagnostiqués durant l'année 2017 à environ 2 200 hommes et 790 femmes. Bien que ce type de cancer soit moins fréquent chez les femmes, celles-ci risquent davantage d'en décéder (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer 2017).

La plupart des cancers de la vessie trouvent leur origine dans les cellules épithéliales (aussi nommées urothéliales ou transitoires) qui tapissent la paroi interne de la vessie. D'autres types de cancers plus rares touchent des cellules différentes. La classification des tumeurs cancéreuses (Rouprêt 2016) comporte plusieurs sous-catégories reposant sur le degré d'envahissement de la tumeur et de son potentiel de malignité (grade). On distingue deux principaux types de cancers des cellules épithéliales :

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

- le cancer superficiel, soit une atteinte se limitant à la muqueuse de la vessie sans envahissement du muscle;
- le cancer invasif, soit des tumeurs infiltrant le muscle.

On reconnaît aussi trois stades de tumeurs superficielles :

- Ta, soit une tumeur papillaire de grade variable sans infiltration de la couche profonde de la muqueuse (chorion);
- T1, soit une tumeur papillaire de grade variable avec infiltration du chorion, mais sans infiltration du muscle;
- Tis, soit une tumeur plane de haut grade sans infiltration du chorion et qu'on nomme également carcinome *in situ* (CIS).

L'hexaminolévulinate est indiqué, en ajout à la cystoscopie, pour la détection des tumeurs de stade Ta et T1.

Place du médicament dans la thérapie

La cystoscopie fait partie du processus diagnostique du cancer de la vessie. Cette intervention, réalisée à l'aide d'un endoscope muni d'une caméra et d'une lumière blanche, permet au médecin d'observer la vessie et les voies urinaires afin de détecter la présence d'anomalies. La cystoscopie permet également de faire des prélèvements et des biopsies, d'instiller des agents pharmaceutiques ou d'enlever une tumeur (résection transurétrale d'une tumeur vésicale, ou RTUTV).

L'hexaminolévulinate, qui n'est pas visible en lumière blanche, est utilisé lors de la cystoscopie en fluorescence. Une fois instillé dans la vessie, cet agent pénètre la muqueuse vésicale et favorise la formation de porphyrines photoactives. Ces pigments, qui s'accumulent de manière sélective dans les cellules tumorales, émettent une fluorescence rouge lorsqu'ils sont en présence de lumière bleue. Cette fluorescence rouge concentrée dans les tissus à haut potentiel prolifératif permet de les distinguer des tissus normaux, ce qui facilite la détection des tumeurs et éventuellement leur résection.

Un examen histologique des tissus prélevés permet de confirmer la présence de cellules cancéreuses et de déterminer le grade de la tumeur. Après la chirurgie, un traitement pharmacologique adjuvant peut être nécessaire, de même qu'un suivi périodique impliquant des cystoscopies afin de détecter les signes de récurrence ou de progression.

Analyse des données

Parmi les documents examinés pour évaluer la valeur thérapeutique de l'hexaminolévulinate pour la détection du cancer papillaire de la vessie de stades Ta et T1, les publications de Stenzl (2010) et de Grossman (2012) ont été retenues. Cependant, les données portant sur la détection des tumeurs papillaires de stades Ta et T1, publiées dans Grossman (2007), n'ont pas été retenues. En effet, cette dernière relate des résultats obtenus pour des paramètres d'évaluation secondaires de l'étude B302/01, qui a été conçue afin d'évaluer l'efficacité de l'hexaminolévulinate pour la détection des carcinomes *in situ* (Fradet 2007; HAS 2007). Cette publication ainsi que d'autres, portant sur la détection des carcinomes *in situ*, exclus de l'indication de Santé Canada, n'ont pas été retenues. Finalement, un rapport d'examen rapide réalisé par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS 2017) a aussi été considéré.

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

Essais cliniques

L'étude de Stenzl est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert d'une durée de neuf mois, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'hexaminolévulinate pour la détection des tumeurs papillaires de la vessie et le taux de récurrence. Elle regroupe des patients ayant déjà subi une cystoscopie et chez qui l'on suspecte la présence de tumeurs de stade Ta ou T1. Les patients sont admissibles si cette cystoscopie a mis en évidence au moins une tumeur papillaire initiale ou récurrente. Ils sont répartis pour recevoir l'une des procédures suivantes :

- une cystoscopie de détection et une ablation des tumeurs sous lumière blanche;
- l'instillation de l'hexaminolévulinate, suivie d'une cystoscopie de détection en lumière blanche et d'une autre en fluorescence, puis d'une ablation des tumeurs sous lumière blanche, complétée ou confirmée sous fluorescence.

Cette étude comporte deux paramètres d'évaluation principaux pour lesquels le seuil de signification statistique est établi à 1 % (information issue du rapport des réviseurs de Santé Canada). Le premier paramètre est la proportion de patients ayant reçu l'hexaminolévulinate et chez qui la cystoscopie en fluorescence a permis de détecter au moins une tumeur additionnelle qui n'avait pas été détectée sous lumière blanche. Le second paramètre est la proportion de patients présentant une tumeur récurrente dans les neuf mois suivant la procédure. Les principaux résultats, selon la population en intention de traiter modifiée (ITTm), sont présentés dans le tableau suivant. L'hexaminolévulinate n'étant pas indiqué pour la détection des carcinomes *in situ*, les résultats les concernant n'ont pas été retenus pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Principaux résultats de l'étude de Stenzl (2010)

Paramètre d'évaluation ^a	Hexaminolévulinate (n = 395)	Lumière blanche (n = 384)
DÉTECTION ^b	(n = 365)	s.o.
Proportion de patients avec ≥ 1 tumeur non détectée sous lumière blanche		
Tumeurs de stade Ta ou T1	16,4 % (p = 0,001)	s.o.
Tumeurs de stade Ta	15,6 %	s.o.
Tumeurs de stade T1	12,7 %	s.o.
RÉCURRENCE : 9 MOIS APRÈS LA CHIRURGIE ^c	(n = 271)	(n = 280)
Proportion de patients avec ≥ 1 tumeur récurrente ^d	47 % (p = 0,026)	56 %

s.o : sans objet.

a Le seuil de signification statistique est établi à 1 %.

b L'analyse histologique des tumeurs a été réalisée par le pathologiste local et par un comité d'évaluation central.

c Patients chez qui l'on avait détecté une lésion de stade Ta ou T1. Des cystoscopies en lumière blanche ont été réalisées 3, 6 et 9 mois après la chirurgie. L'analyse histologique des tumeurs récurrentes a été réalisée par le pathologiste local.

d Les données manquantes étaient interprétées comme des récurrences.

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

- Cette étude est de faible niveau de preuve puisqu'elle est à devis ouvert et qu'elle comporte plusieurs limites méthodologiques.
- La population est représentative de la population traitée pour cette indication au Québec.

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

- La répartition des traitements était stratifiée en fonction du statut de la lésion (initiale ou récurrente) et l'analyse des caractéristiques initiales des patients de chaque groupe montre que la répartition aléatoire semble adéquate.
- Les méthodes d'analyse statistique sont peu détaillées. Celle-ci serait fondée sur l'hypothèse que l'utilisation de l'hexaminolévulinate permet la détection d'au moins une tumeur additionnelle chez 10 % des patients, mais la taille de l'échantillon n'est pas justifiée et la puissance de la comparaison n'est pas déclarée.
- Le traitement comparateur est conforme à la pratique clinique au Québec.
- Les patients pouvaient recevoir un traitement adjuvant lorsque celui-ci était requis par leur état, mais les données à cet égard ne figurent pas dans la publication.

Les résultats montrent que l'utilisation de l'hexaminolévulinate en fluorescence en ajout à la cystoscopie en lumière blanche permet de détecter plus de lésions de stade Ta et T1 que la cystoscopie en lumière blanche seule ($p = 0,001$). Le pourcentage de patients ayant eu une récurrence dans les neuf mois suivant leur chirurgie a été plus faible avec la cystoscopie en fluorescence qu'avec la cystoscopie en lumière blanche, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. L'utilisation d'hexaminolévulinate ne semble pas entraîner d'effets indésirables autres que ceux attendus lors d'une cystoscopie et d'une résection de tissu tumoral.

Les patients de l'étude de Stenzl ont été suivis sur une plus longue période, soit un peu plus de 4 ans. L'étude de Grossman (2012) est une analyse rétrospective de leurs dossiers médicaux. Les principaux résultats sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude de Grossman (2012)

Paramètre d'évaluation ^{a,b}	Hexaminolévulinate (n = 255)	Lumière blanche (n = 261)
Délai avant la récurrence ^c (médiane)	16,4 mois ($p = 0,04$)	9,4 mois
Taux de survie sans récurrence ^c	38,0 % ($p = 0,14$)	31,8 %

a La durée de suivi médiane est de 55 mois avec l'hexaminolévulinate et de 53 mois avec la lumière blanche.

b Le seuil de signification statistique est établi à 1 %.

c Définie par l'apparition de tumeurs cancéreuses récurrentes.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude de Grossman (2012) sont les suivants :

- La qualité méthodologique de ce type de devis est faible.
- Cette période de suivi supplémentaire n'était pas prévue au protocole de l'étude de Stenzl.
- Les caractéristiques des patients inclus dans cette analyse ne sont pas présentées.
- Les résultats provenant de 3 des 28 centres ayant participé à l'étude de Stenzl n'ont pu être obtenus pour cette analyse rétrospective.
- En l'absence d'autre information concernant le seuil de signification statistique, l'INESSS considère qu'il est le même que celui de Stenzl (1 %).
- Près de la moitié des patients de chaque groupe ont reçu un traitement intravésical durant cette période de suivi. Cependant, la nature et la durée des traitements reçus ne sont pas précisées, et le résultat présenté est la somme des traitements reçus dans l'étude principale et la période de suivi.

L'analyse rétrospective de Grossman (2012) montre que le délai médian avant la survenue d'une récurrence est plus long avec la cystoscopie en fluorescence qu'avec la cystoscopie en

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

lumière blanche, mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,04$). En comparaison avec le groupe traité avec la cystoscopie en fluorescence, une proportion numériquement plus élevée de patients du groupe cystoscopie en lumière blanche ont progressé vers un cancer de la vessie invasif (6,1 % contre 3,1 %, $p = 0,066$) et ont dû subir une cystectomie (7,9 % contre 4,8 %, $p = 0,16$). Toutefois, la différence d'efficacité entre les traitements n'était pas statistiquement significative.

En résumé, les données disponibles sont de faible niveau de preuve. Néanmoins, les résultats de l'étude de Stenzl montrent que l'utilisation de l'hexaminolévulinate, en cystoscopie en fluorescence, en ajout à la cystoscopie en lumière blanche, permet de détecter au moins une tumeur papillaire additionnelle chez une proportion significative de patients. Toutefois, cette capacité de détection accrue n'est pas associée à des effets significatifs à long terme (Stenzl; Grossman 2012) sur la récurrence des tumeurs, la progression vers un cancer invasif ou la mortalité.

Rapport d'examen rapide de l'ACMTS

L'INESSS a procédé à une revue de la documentation scientifique et répertorié certaines publications pertinentes, parmi lesquelles les méta-analyses de Chou (2017) et de Gakis (2016), ainsi qu'un rapport d'examen rapide de l'ACMTS. Ce dernier est retenu par l'INESSS, car il résume bien l'ensemble des données disponibles et présente une évaluation critique de ces deux méta-analyses.

L'ACMTS a procédé à une synthèse des données cliniques accompagnée d'une évaluation critique dans le but de déterminer l'utilité clinique de la cystoscopie en fluorescence chez les patients atteints d'un cancer de la vessie sans envahissement musculaire devant subir une résection transurétrale de vessie. À la suite d'une recherche documentaire restreinte et ciblée menée afin de répertorier les études pertinentes, les revues méta-analyses de Chou et de Gakis ont été retenues :

- La méta-analyse de Chou inclut 14 essais contrôlés et à répartition aléatoire qui comparent la cystoscopie en fluorescence, avec l'hexaminolévulinate ou un produit dont il est dérivé, l'acide 5-aminolévulinique, à la cystoscopie en lumière blanche. Les paramètres d'évaluation sont la récurrence des tumeurs cancéreuses, la progression vers un cancer invasif, la mortalité due au cancer de la vessie et les effets néfastes associés à la cystoscopie en fluorescence
- L'analyse de Gakis inclut quatre essais contrôlés et une étude observationnelle qui comparent l'utilisation de l'hexaminolévulinate pour la cystoscopie en fluorescence avec la cystoscopie en lumière blanche. Elle évalue l'effet de ces traitements sur la progression vers l'envahissement du muscle vésical.

L'ACMTS conclut que des données de faible et de moyenne qualité provenant des publications de Chou et de Gakis portent à croire que la résection transurétrale de tumeurs de la vessie guidée par l'hexaminolévulinate est associée à une diminution du risque de récurrence du cancer et du risque d'évolution vers l'envahissement du muscle vésical, comparativement à la cystoscopie standard. Les preuves au sujet de la mortalité et des effets néfastes ne sont pas concluantes en raison de la rareté des données. Des essais de meilleure qualité ainsi que des données à long terme sont nécessaires afin d'apprécier l'effet de l'utilisation de l'hexaminolévulinate, au moment de la détection et de la résection, sur la récurrence, la progression et la survie des patients atteints d'un cancer de la vessie sans envahissement musculaire de différentes présentations et ayant reçu différents traitements.

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

Besoin de santé

La détection de l'ensemble des tumeurs ainsi que leur résection complète sont des conditions essentielles à la réussite du traitement contre le cancer de la vessie. Cependant, les tumeurs papillaires sont généralement plus visibles et plus facilement résécables que les tumeurs planes avec ou sans envahissement musculaire. L'INESSS est d'avis que l'utilité clinique d'une nouvelle méthode diagnostique ne se résume pas qu'à sa capacité de détection, mais qu'elle doit tenir compte des effets à long terme qui y sont associés, notamment en ce qui concerne la récurrence des tumeurs, la progression vers un cancer invasif ou la mortalité. Or, les données d'études cliniques montrent qu'en dépit d'une meilleure détection des tumeurs papillaires, l'utilisation de l'hexaminolévulinate n'entraîne pas de bénéfices à long terme.

En conséquence, l'INESSS estime que les données disponibles sont insuffisantes pour statuer sur le bénéfice d'utiliser l'hexaminolévulinate, en cystoscopie en fluorescence, en ajout à la cystoscopie en lumière blanche pour la détection du cancer papillaire de la vessie sans envahissement musculaire.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'hexaminolévulinate ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique comme adjuvant à la cystoscopie en lumière blanche dans la détection du cancer papillaire de la vessie sans envahissement musculaire.

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats d'un essai contrôlé ouvert montrent que l'utilisation de l'hexaminolévulinate, en cystoscopie en fluorescence, en ajout à la cystoscopie en lumière blanche, permet de détecter au moins une tumeur papillaire additionnelle chez une proportion significative de patients.
- Cependant, cette meilleure capacité de détection n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur la récurrence des tumeurs, neuf mois après leur résection.
- L'utilisation d'hexaminolévulinate ne semble pas entraîner d'effets indésirables autres que ceux attendus lors d'une cystoscopie et d'une résection de tissu tumoral.
- Des données rétrospectives de suivi de cette population pendant un peu plus de quatre ans ne permettent pas de déceler d'avantage statistiquement significatif de l'utilisation de l'hexaminolévulinate sur la récurrence et la progression des tumeurs cancéreuses, ainsi que la mortalité.
- Dans un rapport d'examen rapide, l'ACMTS conclut que la résection des tumeurs de la vessie guidée par l'hexaminolévulinate est associée à une diminution du risque de récurrence du cancer et du risque d'évolution vers l'envahissement du muscle vésical, comparativement à la cystoscopie en lumière blanche. Toutefois, le niveau de preuve est faible.
- Le besoin de santé est important, mais les données disponibles sont insuffisantes pour statuer sur le bénéfice d'utiliser l'hexaminolévulinate, en cystoscopie en fluorescence, en ajout à la cystoscopie en lumière blanche pour la détection du cancer papillaire de la vessie sans envahissement musculaire.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).** Blue light cystoscopy in patients with suspected non-muscle invasive bladder carcinoma: a review of clinical utility. Ottawa: CADTH; 2017 Feb. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal). [En ligne. Page consultée le 15 mars 2017] https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0848_Blue%20Light%20Cystoscopy_Final.pdf
- **Chou R, Selph S, Buckley DI, et coll.** Comparative effectiveness of fluorescent versus white light cystoscopy for initial diagnosis or surveillance of bladder cancer on clinical outcomes: systematic review and meta-Analysis. J Urol 2017;197(3 Pt 1):548-58.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto, ON : Société canadienne du cancer; 2017. [En ligne. Page consultée le 11 juillet 2017] <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2017-FR.pdf?la=fr-CA>
- **Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, et coll.** A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a Phase III multicenter study. J Urol 2007;178(1):68-73.
- **Gakis G, Ngamsri T, Rausch S, et coll.** Fluorescence-guided bladder tumour resection: impact on survival after radical cystectomy. World J Urol 2015;33(10):1429-37.
- **Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, et coll.** A Phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. J Urol 2007;178(1):62-7.
- **Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, et coll.** Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. J Urol 2012;188(1):58-62.
- **Haute autorité de santé (HAS).** HEXVIX 85 mg, poudre et solvant pour solution pour administration intravésicale. Avis 28 février 2007. HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. 2007. [En ligne. Page consultée le 14 juin 2017] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4100_hexvix_.pdf
- **Rouprêt M, Neuzillet Y, Masson-Lecomte A, et coll.** Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Prog Urol 2016;27 Suppl 1:S67-S91.
- **Stenzl A, Burger M, Fradet Y, et coll.** Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol 2010;184(5):1907-13.

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

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

DYSFORT THERAPEUTIC^{MC} – Dystonie cervicale

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Dysport Therapeutic

Dénomination commune : AbobotulinumtoxinA

Fabricant : Ipsen

Forme : Poudre injectable intramusculaire

Teneurs : 300 U et 500 U

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

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Dysport Therapeutic^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la dystonie cervicale.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'abobotulinumtoxinA est un complexe purifié de neurotoxine de type A, produit à partir de la souche Hall de la bactérie *Clostridium botulinum*, qui exerce un effet myorelaxant. Il est notamment indiqué « pour la réduction des symptômes subjectifs et des signes objectifs de dystonie cervicale (torticolis spasmodique) chez les adultes ». Actuellement, d'autres toxines botuliniques de type A utilisées pour cette indication figurent à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments, soit l'onabotulinumtoxinA (Botox^{MC}) et l'incobotulinumtoxinA (Xeomin^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Dysport Therapeutic^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Plusieurs publications ont été portées à l'attention de l'INESSS, en soutien à l'indication de l'abobotulinumtoxinA pour le traitement de la dystonie cervicale. Parmi celles-ci, les études de Truong (2010) et de Yun (2015) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Les études de Ranoux (2002), de Rystedt (2015) et de Truong (2005) n'ont pas été retenues, en raison de la faiblesse de la preuve. En effet, leur analyse a révélé certaines failles pouvant compromettre leur validité interne ou externe. Dans le cas des études de Ranoux et de Rystedt, il s'agit notamment de la présence de biais de recrutement et de sélection, ainsi que de l'utilisation de doses qui ne concordent pas avec la pratique clinique. Quant à l'étude de Truong (2005), ses résultats ne peuvent être considérés, en raison du fort pourcentage d'attrition constaté à partir de la quatrième semaine après l'injection des traitements.

Étude comparative avec le placebo

La publication de Truong (2010) présente les résultats d'un essai comprenant une phase à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et à double insu d'une durée de 12 semaines, suivi d'une phase de prolongation à devis ouvert. Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité et

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

l'innocuité de l'abobotulinumtoxinA. Elle regroupe des adultes souffrant de dystonie cervicale depuis au moins 18 mois et présentant un score total de 30 ou plus au *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (TWSTRS). Parmi les patients ayant déjà fait l'essai d'une préparation de toxine botulinique, seuls ceux ayant obtenu une réponse positive ont été inclus dans l'étude, sous réserve d'une période de sevrage. Pour la phase à double insu, les patients ont été répartis pour recevoir par injection intramusculaire une dose de 500 U d'abobotulinumtoxinA ou un placebo. Au moment de l'administration, les doses ont été réparties en deux, trois ou quatre injections consécutives dans différents muscles du cou, choisis au préalable, et qui étaient les mêmes tout au long de l'étude. Durant la phase de prolongation, tous les patients ont pu recevoir 4 cycles de traitements avec l'abobotulinumtoxinA, à intervalles de 12 à 16 semaines. Selon la réponse au traitement, la dose pouvait être ajustée par paliers de 250 U lors des cycles suivants, de sorte que la dose totale par cycle variait de 250 U à 1 000 U.

Le paramètre d'évaluation principal est la variation, par rapport aux valeurs de base, du score TWSTRS 4 semaines après l'injection des traitements (phase à double insu) et après chaque cycle de traitement (phase ouverte). Les principaux résultats, selon l'analyse en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude de Truong (2010)

Paramètre d'évaluation	AbobotulinumtoxinA (n = 55)	Placebo (n = 61)	Valeur p
PHASE À DOUBLE INSU^a			
Variation du score total TWSTRS ^b			
À la semaine 4 ^c	-15,6	-6,7	p < 0,001
À la semaine 8 ^d	-14,7	-5,9	p < 0,001
À la semaine 12 ^d	-9,1	-4,9	p = 0,019
PHASE DE PROLONGATION^e			
Variation du score total TWSTRS ^b			
À la semaine 4 du cycle 1	-16,2 (n = 108)	s.o.	
À la semaine 4 du cycle 2	-11,4 (n = 100)	s.o.	
À la semaine 4 du cycle 3	-10,8 (n = 96)	s.o.	
À la semaine 4 du cycle 4	-11,3 (n = 88)	s.o.	

s.o : sans objet.

a Différence par rapport aux valeurs initiales (moyenne).

b La *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (Consky 1994) est un outil validé composé de 3 sous-échelles : gravité de l'atteinte fonctionnelle (score de 0 à 35), incapacité (score de 0 à 32) et douleur (score de 0 à 20). Le score total est compris entre 0 (pas de symptômes) et 87 (pires symptômes) (Jost 2013).

c Paramètre d'évaluation principal. L'analyse des données manquantes est fondée sur le report en aval des valeurs initiales (*baseline observation carried forward*, BOCF).

d L'imputation des données manquantes est fondée sur le report prospectif de la dernière observation (*last observation carried forward*, LOCF).

e Différence entre les résultats après 4 semaines et les valeurs au début du cycle (moyenne).

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

- Cet essai est de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.
- Le nombre de sujets est modeste, mais justifié par un calcul statistique, et l'analyse des caractéristiques initiales des patients de chaque groupe montre que la répartition aléatoire semble adéquate.
- La population est représentative de la clientèle traitée pour cette indication au Québec. En effet, les patients inclus souffrent de dystonie cervicale depuis environ 12 ans et ils ont

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

obtenu un score total TWSTRS moyen de 44 points, dont les sous-échelles gravité, incapacité et douleur comptent respectivement pour 20 points, 13 points et 11 points.

- Au total, 71 % des patients ont terminé la phase à double insu de 12 semaines, soit 82 % des patients recevant l'abobotulinumtoxinA et 62 % des patients du groupe placebo. Ce haut taux d'attrition est déploré.
- L'objectif d'évaluation principal, soit la variation du score TWSTRS 4 semaines après l'injection des traitements, est pertinent.
- L'utilisation d'un placebo comme traitement comparateur n'est pas idéale et il aurait été préférable de comparer l'abobotulinumtoxinA à une autre préparation de toxine botulinique de type A.

Les résultats après 4 semaines montrent que l'abobotulinumtoxinA réduit de façon plus importante les signes et les symptômes de dystonie cervicale que le placebo. Cet avantage persiste jusqu'à 12 semaines après l'injection des traitements.

Par ailleurs, les résultats de la phase de prolongation indiquent que la différence entre le score total TWSTRS mesuré au début de chaque cycle et celui mesuré 4 semaines après l'injection des traitements tend à diminuer à chaque cycle. Cependant, certaines limites méthodologiques nuisent à l'interprétation de ces résultats, notamment celles inhérentes à ce type de devis, sans insu, portant sur des patients ayant reçu, ou non, un premier cycle d'abobotulinumtoxinA. De plus, la dose d'abobotulinumtoxinA ainsi que la durée des cycles pouvaient être adaptées en fonction du besoin clinique de chaque patient, mais les conditions justifiant ces ajustements ne sont pas précisées. Or, le fait qu'on observe une amélioration du score total TWSTRS mesuré au début de chaque cycle sème le doute quant à l'objectivité du suivi à long terme. En conséquence, les données concernant l'usage à long terme de l'abobotulinumtoxinA sont jugées non concluantes.

Au chapitre de l'innocuité, on rapporte au moins un effet indésirable chez 47 % des sujets recevant l'abobotulinumtoxinA et chez 44 % des patients recevant le placebo durant l'essai à double insu. Les effets indésirables les plus souvent rapportés avec l'abobotulinumtoxinA sont la dysphagie, la faiblesse des muscles du cou et la douleur au site d'injection. À l'exception de la dysphagie, le profil d'effets indésirables était le même pour le groupe placebo. Aucun enjeu d'innocuité n'a été décelé lors des utilisations subséquentes d'abobotulinumtoxinA au cours de la phase de prolongation.

Étude comparative avec l'onabotulinumtoxinA

L'étude de Yun, réalisée dans plusieurs centres sud-coréens, a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'abobotulinumtoxinA et de l'onabotulinumtoxinA. Il s'agit d'un essai de non-infériorité, en chassé-croisé, à répartition aléatoire et à double insu, qui comporte 2 périodes de traitement de 16 semaines. Elle inclut des patients souffrant de dystonie cervicale depuis au moins 18 mois. Les patients ont été répartis pour recevoir, dans une première séquence, l'abobotulinumtoxinA ou l'onabotulinumtoxinA, puis dans une deuxième séquence, après 4 semaines de sevrage, l'autre option de traitement. Les doses d'abobotulinumtoxinA et d'onabotulinumtoxinA ont été déterminées au préalable par les investigateurs selon un facteur de conversion de 2,5:1. Pour chaque patient, il est prévu que la localisation des sites d'injection, leur nombre, les volumes injectés ainsi que la personne chargée des injections soient les mêmes lors des deux séquences de traitement. Le paramètre d'évaluation principal est la variation, par rapport aux valeurs de base, du score à l'échelle de

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

torticolis de Tsui (1986), 4 semaines après l'injection des traitements. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) est inférieure à 1,5 pour la différence d'efficacité entre les traitements. Les principaux résultats, selon l'analyse en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau qui suit.

Principaux résultats de l'étude de Yun (2015)

Paramètres d'évaluation	AbobotulinumtoxinA (n = 94)	OnabotulinumtoxinA (n = 94)	Différence (IC95 %)
Variation entre les résultats à la semaine 4 et les valeurs initiales (moyenne)			
Score Tsui ^a	-3,98	-4,77	0,78 (-0,13 à 1,70)
Score total TWSTRS ^b	-9,76	-8,78	-0,97 (-3,39 à 1,45)

a Évalue l'effet de la dystonie cervicale sur la posture des patients, la gravité des mouvements anormaux (l'amplitude et la durée des mouvements toniques et phasiques, l'élévation de l'épaule) et la présence d'un éventuel tremblement. Le score varie de 0 (pas de symptômes) à 25 (pires symptômes) (Tsui 1986).

b La *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale* (Consky 1994) est un outil validé composé de 3 sous-échelles : gravité de l'atteinte fonctionnelle (score de 0 à 35), incapacité (score de 0 à 32) et douleur (score de 0 à 20). Le score total est compris entre 0 (pas de symptômes) et 87 (pires symptômes) (Jost 2013).

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

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique.
- L'utilisation d'un plan d'étude en chassé-croisé constitue un avantage et atténue les variables confondantes puisque chaque patient est son propre témoin. De plus, la possibilité d'observer un effet de report (*carry-over*) durant la deuxième phase du chassé-croisé est réduite par la présence d'une période de sevrage de 4 semaines entre les traitements ainsi que par l'évaluation de la présence d'effet résiduel au début de chaque séquence de traitement.
- L'analyse des caractéristiques de base des patients montre que ceux-ci sont représentatifs de la population qui reçoit ce type de traitement au Québec : les patients inclus dans l'étude souffrent de dystonie cervicale depuis environ 10 ans et 43 % d'entre eux ont déjà fait l'essai d'une préparation de toxine botulinique. Ils présentent, au départ, un score Tsui moyen de 11 points et un score total TWSTRS moyen de 35 points.
- La validité externe de cette étude n'est pas mise en doute, même si sa population est exclusivement asiatique. Hormis le fait que le poids moyen des participants de cette étude (60 kg) soit inférieur au poids auquel on s'attend avec une population caucasienne, et considérant l'utilisation conséquente de doses réduites d'abobotulinumtoxinA et d'onabotulinumtoxinA (soit une moyenne de 361 U et 144 U, respectivement), les experts sont d'avis qu'il n'y a pas de raison de croire que la réponse au traitement aurait pu être différente.
- Au total, 102 patients ont été admis dans cette étude et, de ceux-là, 94 patients ont pris part aux 2 séquences de traitement et ont été inclus dans l'analyse statistique en intention de traiter à laquelle s'ajoute une analyse *per protocole*, à titre de confirmation.
- Des réserves sont formulées quant au choix du paramètre d'évaluation principal, le score Tsui, qui n'est pas aussi complet que le TWSTRS et qui, outre les symptômes posturaux et toniques typiques à la dystonie cervicale, n'évalue pas l'incapacité ou la douleur causée par cette maladie.
- Le choix de l'onabotulinumtoxinA à titre de traitement comparateur est approprié et le facteur de conversion de 2,5:1 retenu est représentatif de la pratique actuelle.
- La marge de non-infériorité de 1,5 sélectionnée est adéquate.

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

Les traitements ont produit des améliorations comparables du score Tsui et du score total TWSTRS jusqu'à 16 semaines après leur injection. Néanmoins, l'analyse des scores Tsui mesurés après 4 semaines montre que l'abobotulinumtoxinA ne satisfait pas au critère de non-infériorité : la borne supérieure de l'IC95 % pour la différence d'efficacité entre les traitements est supérieure à 1,5 point. Les résultats de l'analyse en intention de traiter modifiée sont confirmés par les résultats de l'analyse *per protocole*. La non-infériorité de l'abobotulinumtoxinA par rapport à l'onabotulinumtoxinA n'étant pas démontrée, l'INESSS ne peut se prononcer sur la place de l'abobotulinumtoxinA par rapport aux autres préparations de toxine botulinique de type A disponibles sur les listes. Cette condition est jugée essentielle pour établir la valeur thérapeutique de l'abobotulinumtoxinA. Même si l'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de produits contenant le même principe actif, ces préparations ne sont pas interchangeables, l'activité biologique d'une unité d'abobotulinumtoxinA n'étant pas la même que celle des autres toxines botuliniques de type A. Or, les résultats de l'essai de Yun ne permettent pas de déterminer le facteur d'ajustement permettant d'obtenir une même efficacité.

En ce qui concerne l'innocuité, on rapporte au moins un effet indésirable chez 14,9 % des sujets recevant l'abobotulinumtoxinA et chez 20,2 % des patients recevant l'onabotulinumtoxinA. Le profil d'effets indésirables est le même pour les deux traitements. Les cas de faiblesse des muscles du cou, de dysphagie, de douleur au cou et aux épaules ou au site d'injection sont les plus souvent rapportés.

Comparaison indirecte

Une comparaison indirecte non publiée est fournie afin d'apprécier l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'abobotulinumtoxinA et de l'incobotulinumtoxinA. Cependant, les conclusions de cette analyse ne peuvent pas être retenues, en raison de la faiblesse de la preuve. En effet, les données d'efficacité et d'innocuité de chaque traitement proviennent d'études qui présentent des caractéristiques différentes, notamment au regard du devis et des critères d'admissibilité des patients, et, de surcroît, ces sources d'hétérogénéité n'ont pas été considérées dans l'analyse des résultats.

L'INESSS a aussi évalué les résultats d'une méta-analyse en réseau impliquant différentes préparations de toxine botulinique de type A ou B (Han 2016). Les données d'efficacité de chaque traitement proviennent d'un petit nombre d'études. La démonstration d'efficacité de l'abobotulinumtoxinA s'appuie sur les résultats de trois études, dont celles de Truong (2005) et de Ranoux, non retenues par l'INESSS en raison de failles méthodologiques importantes.

En conséquence, l'INESSS estime que les données disponibles sont insuffisantes pour comparer l'efficacité de l'abobotulinumtoxinA à celle des autres préparations de toxine botulinique de type A.

Besoin de santé

D'autres préparations de toxine botulinique de type A indiquées pour le traitement de la dystonie cervicale figurent dans les listes des médicaments, mais les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si l'abobotulinumtoxinA possède une efficacité similaire. Néanmoins, l'ajout de l'abobotulinumtoxinA n'aurait pas comblé pas un besoin de santé, mais aurait pu constituer une option de traitement supplémentaire.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'abobotulinumtoxinA ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour la réduction des symptômes subjectifs et des signes objectifs de dystonie cervicale chez les adultes.

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

Motifs de la position unanime

- Un traitement avec 500 U d'abobotulinumtoxinA est plus efficace qu'un placebo pour réduire les signes et les symptômes de la dystonie cervicale.
- L'efficacité à long terme de l'abobotulinumtoxinA ne peut être reconnue en raison de la présence de limites méthodologiques.
- La non-infériorité de l'abobotulinumtoxinA par rapport à l'onabotulinumtoxinA n'est pas démontrée selon le score de Tsui à quatre semaines.
- L'abobotulinumtoxinA semble bien toléré et son profil d'effets indésirables ressemble à celui de l'onabotulinumtoxinA.
- Les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si l'abobotulinumtoxinA possède une efficacité semblable à celle des autres préparations de toxine botulinique de type A.
- L'ajout de l'abobotulinumtoxinA n'aurait pas comblé pas un besoin de santé, mais aurait pu constituer une option de traitement supplémentaire.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Consy ES, Basinki A, Belle L, et coll.** The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability. *Neurology*, 1990; 40(suppl 1):445
- **Han Y, Stevens AL, Dashtipour K, et coll.** A mixed treatment comparison to compare the efficacy and safety of botulinum toxin treatments for cervical dystonia. *J Neurol* 2016;263(4):772-80.
- **Jost WH, Heftner H, Stenner A, et coll.** Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. *J Neural Transm (Vienna)* 2013;120(3):487-96.
- **Ranoux D, Gury C, Fondarai J, et coll.** Respective potencies of Botox and Dysport : a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(4):459-62.
- **Rystedt A, Zetterberg L, Burman J, et coll.** A comparison of Botox 100 U/mL and Dysport 100 U/mL using dose conversion ratio 1:3 and 1:1.7 in the treatment of cervical dystonia : a double-blind, randomized, crossover trial. *Clin Neuropharmacol* 2015;38(5):170-6.
- **Truong D, Brodsky M, Lew M, et coll.** Long-term efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16(5):316-23.
- **Truong D, Duane DD, Jankovic J, et coll.** Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia : results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2005;20(7):783-91.
- **Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, et coll.** Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986;2(8501):245-7.
- **Yun JY, Kim JW, Kim HT, et coll.** Dysport and Botox at a ratio of 2,5:1 units in cervical dystonia : a double-blind, randomized study. *Mov Disord* 2015;30(2):206-13.

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

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

PRALUENT^{MC} – Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCVA)

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Praluent

Dénomination commune : Alirocumab

Fabricant : SanofiAven

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue et stylo)

Teneurs : 75 mg/ml (1 ml) et 150 mg/ml (1 ml)

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

RECOMMANDATION

L'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Praluent^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hypercholestérolémie chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCVA) cliniquement manifeste, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'alirocumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G2 (IgG2) humain, ayant une forte affinité de liaison pour la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). Cette protéine participe à la régulation du métabolisme lipidique en diminuant l'expression des récepteurs du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL), ce qui a pour effet d'accroître le taux sérique de ce dernier. En se liant à la PCSK9, l'alirocumab inhibe la dégradation de ces récepteurs par les lysosomes et, par conséquent, réduit le taux de C-LDL. Il est notamment indiqué pour le traitement d'appoint au régime alimentaire et aux statines prises à la dose maximale tolérée chez les adultes présentant une MCVA cliniquement manifeste. Il s'agit de la deuxième évaluation de l'alirocumab pour cette indication par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Février 2017 [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Évaluation antérieure

À la première évaluation, l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique de l'alirocumab pour le traitement des personnes présentant une MCVA cliniquement manifeste. Les études ODYSSEY COMBO II (Cannon 2015) et ODYSSEY LONG TERM (Robinson 2015) ont été appréciées. Leurs résultats démontrent notamment qu'après 24 semaines de traitement, l'association alirocumab/statine diminue de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL par rapport à l'association ézétimibe/statine. Toutefois, les objectifs respectifs de ces études ne permettent pas d'évaluer l'effet de l'ajout de l'alirocumab à une statine en ce qui concerne la réduction des événements cardiovasculaires. Bien qu'avec les statines, une diminution de la concentration du C-LDL soit liée à une réduction de ces événements, une telle corrélation n'est pas documentée pour l'alirocumab. Par conséquent, des données permettant

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

d'apprécier son effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires des personnes présentant une MCVA ont été jugées essentielles.

Nouvelles données

Parmi les publications soumises, l'analyse de Ray (2016) est considérée pour apprécier la valeur thérapeutique de l'alirocumab pour le traitement des personnes présentant une MCVA cliniquement manifeste. Un argumentaire est également pris en compte.

L'analyse de Ray présente les données regroupées de 10 essais multicentriques du programme ODYSSEY, réalisés en groupes parallèles, à répartition aléatoire et à double insu. Cette analyse a pour but principal d'évaluer s'il existe une corrélation entre la diminution de la concentration sérique de C-LDL et la survenue d'événements cardiovasculaires graves. L'analyse porte sur 4 974 personnes atteintes d'une MCVA avérée ou d'une hypercholestérolémie familiale, dont la concentration de C-LDL n'était pas contrôlée et à qui l'alirocumab était administré à la dose de 75 mg ou 150 mg toutes les 2 semaines, en comparaison avec le placebo ou l'ézétimibe. Les principaux résultats d'intérêt sont les suivants :

- Une concentration de C-LDL inférieure à 1,3 mmol/l est atteinte par 52,6 % des patients traités avec l'alirocumab comparativement à 0 % des patients recevant le placebo.
- Une concentration de C-LDL inférieure à 1,3 mmol/l est atteinte par 44,7 % des patients traités avec l'alirocumab comparativement à 6,5 % des patients recevant l'ézétimibe.
- Le risque de subir un événement cardiovasculaire grave est diminué de 24 % avec l'alirocumab lorsque la concentration de C-LDL est abaissée de 1 mmol/l, pour un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,76 (IC95 % : 0,63 à 0,91).
- Le risque d'événement cardiovasculaire grave est diminué de 29 % avec l'alirocumab lorsque la concentration de C-LDL est abaissée d'au moins 50 % par rapport aux valeurs de base, pour un RRI de 0,71 (IC95 % : 0,57 à 0,89).

Cette analyse est jugée de faible niveau de preuve et présente de nombreuses limites. Les données qu'elle rassemble proviennent d'études dont l'objectif principal est d'évaluer l'effet de l'alirocumab sur la concentration C-LDL. Leur durée est variable (24 à 104 semaines) et est jugée courte, considérant l'horizon possible de survenue des événements cardiovasculaires. Cette analyse a été effectuée *a posteriori* sur la base de données d'innocuité. Or, ces études n'ont pas une puissance statistique suffisante pour pouvoir tirer des conclusions quant à la corrélation entre la réduction de la concentration de C-LDL et celle des événements cardiovasculaires. En outre, l'incapacité de déterminer les études dont sont tirés les événements rend irréalisable l'imputabilité des résultats à la population faisant l'objet de la présente évaluation.

Les populations des études incluses présentent une grande hétérogénéité quant à certaines caractéristiques de base, telles que la proportion de patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et celle recevant une statine, ainsi que les valeurs initiales des concentrations de C-LDL. Bien que des mesures d'ajustement statistique aient été utilisées pour tenir compte de certaines de ces différences, les données demeurent empreintes d'une grande incertitude. La réduction des événements cardiovasculaires observée pourrait en effet avoir été induite par des variables confondantes.

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

Par conséquent, cette étude ne permet pas d'évaluer les bénéfices que pourrait procurer l'alirocumab quant à la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. Elle ne vient donc pas répondre aux préoccupations soulevées antérieurement par l'INESSS.

L'argumentaire fourni a pour objectif de soutenir l'hypothèse selon laquelle la baisse des concentrations de C-LDL procurée par l'alirocumab se traduit par une diminution des événements cardiovasculaires cliniquement manifestes. Les principaux arguments évoqués sont les suivants :

- La diminution des concentrations de C-LDL liée à l'utilisation des statines se traduit par une réduction des événements cardiovasculaires. Considérant que les statines augmentent l'expression des récepteurs au C-LDL, comme le font les inhibiteurs de la PCSK9, l'alirocumab réduirait lui aussi la survenue de ces événements.
- Les résultats d'un essai clinique à grande échelle ayant pour but d'évaluer l'effet de l'évolocumab, autre inhibiteur de la PCSK9, sur la survenue d'événements cardiovasculaires (Sabatine 2017) sont prometteurs. Considérant la similarité des molécules, ces données pourraient être extrapolées à l'alirocumab.

Les arguments soulevés ainsi que les références fournies pour les appuyer sont jugés insuffisants pour démontrer l'effet de l'alirocumab sur la survenue des événements cardiovasculaires chez les patients présentant une MCVA. En effet, bien que la corrélation entre la diminution du taux de C-LDL et la réduction des événements cardiovasculaires ait été établie avec les statines, elle ne l'a pas été avec l'alirocumab. Dans ce contexte, les effets ne peuvent pas être extrapolés d'une classe pharmacologique à une autre. L'étude concernant l'évolocumab n'est pas publiée actuellement; de plus, il semblerait hasardeux de conclure à un effet de classe avec un nombre de molécules, des données scientifiques et une expérience clinique aussi limités.

La documentation scientifique actuellement disponible sur l'effet de l'alirocumab en prévention secondaire d'événements cardiovasculaires est de faible niveau de preuve et comporte de nombreuses limites. Aussi une étude clinique dont l'objectif principal est d'évaluer l'effet de l'alirocumab sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires est-elle jugée indispensable pour statuer sur la valeur thérapeutique de ce dernier dans le traitement des patients présentant une MCVA.

Besoin de santé

Les MCVA cliniquement manifestes sont responsables d'accidents cardiovasculaires graves pouvant conduire au décès prématuré. Lorsque les concentrations de C-LDL ciblées ne sont pas atteintes malgré les mesures non pharmacologiques associées à une statine, l'ajout d'hypolipémiants aux mécanismes d'action différents est à considérer. Les options disponibles peuvent, chez certains patients, ne pas suffire à atteindre les cibles ou poser des problèmes d'innocuité.

Par conséquent, l'accès à de nouvelles avenues thérapeutiques aux mécanismes d'action complémentaires peut s'avérer utile chez certains patients. Les données actuelles ne permettent cependant pas de conclure que l'alirocumab comblerait un besoin de santé chez les personnes présentant une MCVA, puisque son effet sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires n'est pas encore connu.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'alirocumab ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'hypercholestérolémie chez les personnes présentant une MCVA cliniquement manifeste.

Motifs de la position unanime

- L'alirocumab réduit la concentration sérique de C-LDL, un paramètre biochimique.
- Bien qu'il soit accepté qu'avec les statines, une telle diminution soit liée à une réduction des événements cardiovasculaires, cette relation n'est pas démontrée avec l'alirocumab.
- Les nouvelles données évaluées sont jugées insuffisantes pour démontrer l'effet de l'alirocumab sur la survenue des événements cardiovasculaires chez les patients présentant une MCVA.
- Une étude clinique dont l'objectif principal est d'évaluer l'effet de l'alirocumab sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires est jugée indispensable.
- Le besoin de santé est important, mais les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure que l'alirocumab le comblerait.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ et coll.** 2016 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016;32:1263-82.
- **Cannon CP, Cariou B, Blom D, et coll.** Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36(19):1186–94.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Repatha^{MC}-Hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote. Québec, Qc : INESSS;2016. Disponible à: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Ao%C3%BBt_2016/Repatha_HFHo_et_HFHe_2016_06.pdf.
- **Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, et coll.** Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events : a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab to control. *Circulation* 2016;134(24):1931-43.
- **Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et coll.** ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1489-99.
- **Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et coll.** Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* [En ligne. Page publiée le 17 mars 2017] DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.

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

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

REXULTI^{MC} – Schizophrénie

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Rexulti

Dénomination commune : Brexpiprazole

Fabricant : Otsuka Can

Forme : Comprimé

Teneurs : 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg

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

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Rexulti^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la schizophrénie.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le brexpiprazole est un agoniste partiel des neurorécepteurs sérotoninergiques (5-HT_{1A}) et dopaminergiques (D₂). Cet antipsychotique atypique de seconde génération est indiqué « pour le traitement de la schizophrénie chez les adultes ». D'autres antipsychotiques atypiques utilisés pour le traitement de cette maladie sont inscrits sur les listes : l'aripiprazole (Abilify^{MC}), la clozapine (Clozaril^{MC} et versions génériques), l'olanzapine (Zyprexa^{MC}, Zyprexa Zydis^{MC}, versions génériques), la quétiapine (Seroquel^{MC}, Seroquel XR^{MC}, versions génériques), la rispéridone (Risperdal^{MC} et versions génériques, Risperdal M-Tab^{MC}), la ziprasidone (Zeldox^{MC}) et, finalement, la lurasidone (Latuda^{MC}) qui figure dans la section des médicaments d'exception des listes. Il s'agit de la première évaluation de Rexulti^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les documents examinés pour évaluer la valeur thérapeutique du brexpiprazole, l'INESSS a retenu les essais BEACON (Kane 2015), VECTOR (Correll 2015), LIGHTHOUSE (Marder 2016) et EQUATOR (Fleischhacker 2017). Deux méta-analyses en réseau non publiées ont aussi été considérées.

Traitement en phase aigüe

Les études BEACON et VECTOR sont des essais cliniques multicentriques contrôlés par placebo, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de six semaines, ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de trois doses fixes de brexpiprazole. Elles regroupent des adultes atteints de schizophrénie, hospitalisés en raison d'une exacerbation aigüe des symptômes psychotiques et démontrant une atteinte fonctionnelle marquée. Après une période de sevrage d'au plus deux semaines, les patients de l'essai BEACON ont été répartis pour recevoir une dose de 1 mg, de 2 mg ou de 4 mg de brexpiprazole ou un placebo tandis que ceux de l'essai VECTOR l'ont été pour recevoir une dose de 0,25 mg, 2 mg ou de 4 mg de brexpiprazole ou un placebo. Le paramètre d'évaluation principal est la réduction des

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

symptômes psychotiques évalués à l'aide de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) après six semaines de traitement.

Les principaux résultats, selon une analyse statistique séquentielle hiérarchique portant sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm), sont présentés dans le tableau suivant. Les résultats obtenus pour les doses de 1 mg et de 0,25 mg de brexpiprazole ne sont pas retenus, celles-ci étant inférieures aux doses recommandées dans la monographie.

Principaux résultats des essais BEACON (Kane 2015) et VECTOR (Correll 2015)

Paramètre d'évaluation	BEACON			VECTOR		
	Brexpiprazole		Placebo	Brexpiprazole		Placebo
	2 mg (n = 179)	4 mg (n = 181)	(n = 180)	2 mg (n = 181)	4 mg (n = 178)	(n = 181)
PARAMÈTRE D'EFFICACITÉ^{a,b}						
Variation du score PANSS ^c	-16,61 (p = 0,1448)	-20,00 (p = 0,0022)	-13,53	-20,73 (p < 0,0001)	-19,65 (p = 0,0006)	-12,01
Variation du score CGI-S ^d	-0,99 (p = 0,1269) ^e	-1,19 (p = 0,0015) ^e	-0,81	-1,15 (p = 0,006)	-1,20 (p = 0,002)	-0,82
PARAMÈTRE D'INNOCUITÉ						
Variation du poids corporel ^a	+1,89 kg	+1,52 kg	+0,35 kg	+1,45 kg	+1,28 kg	+0,42 kg
Prise de poids ≥ 7 % ^f	12,2 %	11,4 %	3,9 %	8,8 %	9,0 %	4,4 %
Akathisie ^f	4,8 %	6,5 %	7,1 %	4,4 %	7,2 %	2,2 %
ABANDONS^f						
Toutes causes	30,6 %	29,3 %	35,9 %	31,9 %	32,8 %	40,8 %
Effet indésirable	5,9 %	7,1 %	12,0 %	8,2 %	9,4 %	17,4 %
Manque d'efficacité	10,8 %	8,7 %	11,4 %	9,4 %	3,9 %	10,1 %

a Différence entre les résultats à 6 semaines et les valeurs initiales calculées selon la méthode des moindres carrés.

b Analyse statistique des données manquantes selon le modèle mixte (MMRM). La valeur p correspond à la différence d'efficacité entre le traitement et le placebo.

c La *Positive and Negative Syndrome Scale* (Kay 1987), est un outil validé en 30 items où chacun est évalué de 1 (absent) à 7 (extrêmement présent) pour un score total compris entre 30 et 210 points.

d La *Clinical Global Impression Scale - Severity* (Guy 1976) est une évaluation par le médecin de l'état de santé du patient sur une échelle de 1 (normal) à 7 (extrêmement malade).

e L'analyse statistique de ce paramètre est de nature exploratoire en raison de l'approche séquentielle hiérarchique et de l'obtention précédente d'un résultat non statistiquement significatif.

f Résultat à 6 semaines exprimé en proportion de patients.

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

- Ces essais sont de qualité méthodologique acceptable malgré certaines limites.
- Pour l'étude VECTOR, les critères d'admissibilité des sujets ne figurent pas dans la publication.
- Leurs populations sont représentatives de celle traitée pour cette indication au Québec. En effet, les patients inclus dans ces études présentaient un score total PANSS de l'ordre de 95 points et un score de 4,9 points environ à l'échelle *Clinical Global Impressions - Severity* (CGI-S), ce qui indique une maladie marquée.

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

- L'analyse des caractéristiques initiales des patients de chaque groupe montre que la répartition aléatoire semble adéquate.
- Le nombre de sujets est justifié, mais ne tient pas compte du fort taux d'abandons anticipé pour ce type d'essais, ce qui peut compromettre la puissance statistique de l'étude. D'ailleurs, seulement 68 % des patients de l'étude BEACON et 65 % de ceux de l'étude VECTOR ont terminé l'essai de 6 semaines.
- L'objectif d'évaluation principal, soit la variation du score PANSS total après six semaines de traitement, est pertinent. Cependant, l'utilisation du modèle mixte (MMRM) comme méthode d'imputation des données manquantes a pu surestimer l'effet du brexpiprazole.
- L'utilisation d'un placebo comme traitement comparateur n'est pas idéale et il aurait été préférable de comparer le brexpiprazole à un autre antipsychotique atypique de deuxième génération. Les résultats ne permettent pas de positionner le brexpiprazole par rapport à d'autres traitements reconnus pour cette indication.

Après six semaines, les résultats de l'étude BEACON indiquent que la dose de 4 mg de brexpiprazole est statistiquement plus efficace que le placebo pour réduire les symptômes psychotiques, selon l'échelle PANSS. Toutefois, bien qu'une différence absolue de 6,47 points ait été obtenue, l'effet est jugé faible, car il est inférieur au seuil de signification clinique généralement reconnu de 15 points (Levine 2015). Puisque la dose de 2 mg ne se distingue pas du placebo pour le paramètre d'évaluation principal, les résultats obtenus pour les autres paramètres sont de nature exploratoire.

Lors de l'étude VECTOR, des résultats statistiquement significatifs ont été obtenus pour l'échelle PANSS après six semaines pour les doses de 2 mg et de 4 mg de brexpiprazole, comparativement au placebo. Toutefois, le seuil de signification clinique n'a pas été atteint. Une amélioration statistiquement significative a aussi été obtenue pour le CGI-S avec les deux doses de brexpiprazole.

Au chapitre de l'innocuité, le pourcentage d'effets indésirables rapportés lors de ces essais est de l'ordre de 60 %, quel que soit le groupe de patients. La plupart des effets indésirables graves, de même que ceux ayant mené à l'arrêt des traitements, sont le résultat d'une aggravation des symptômes psychotiques. Ils sont plus fréquemment observés dans les groupes placebo qu'avec le brexpiprazole. Les effets indésirables ayant été rapportés dans une proportion de 5 % ou plus avec la dose de 4 mg de brexpiprazole sont l'insomnie, les céphalées, l'agitation, l'akathisie et l'aggravation des symptômes psychotiques. En moyenne, les patients recevant le brexpiprazole ont pris plus de poids que ceux recevant le placebo et on rapporte une prise de poids significative chez un plus grand nombre d'entre eux.

Quant à l'étude LIGHTHOUSE, il s'agit d'un essai multicentrique contrôlé par placebo, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de six semaines, ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du brexpiprazole à une dose variant de 2 mg à 4 mg. Cet essai porte sur une population semblable à celle des études précédentes. Cette étude comporte en plus un groupe recevant une formulation à longue action (LA) de quétiapine à une dose allant de 400 mg à 800 mg par jour. Le paramètre d'évaluation principal est la réduction des symptômes psychotiques évaluée à l'aide de l'échelle PANSS après six semaines de traitement. Les principaux résultats, selon une analyse statistique séquentielle hiérarchique portant sur la population en ITTm, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'essai LIGHTHOUSE (Marder novembre 2016)

Paramètre d'évaluation	Brexpiprazole 2 mg à 4 mg (n = 150)	Quétiapine LA ^a 400 mg à 800 mg (n = 153)	Placebo (n = 161)
PARAMÈTRE D'EFFICACITÉ^{b,c}			
Variation du score PANSS ^d	-20,0 (p = 0,0560)	-24,0 (p = 0,0002)	-15,9
Variation du score CGI-S ^e	-1,2 (p = 0,0142) ^f	-1,4 (■) ^{f,g}	-0,9
PARAMÈTRE D'INNOCUITÉ			
Variation du poids corporel ^b	+1,6 kg	■ kg ^g	+0,5 kg
Akathisie ^h	6,0 %	3,9 %	2,5 %
ABANDONS^h	(n = 151)	(n = 154)	(n = 163)
Toutes causes	24,7 %	20,8 %	32,9 %
Effet indésirable	9,3 %	2,6 %	6,8 %
Manque d'efficacité	6,7 %	7,1 %	14,9 %

LA : Longue action.

a Résultats tirés de la publication de Marder (mars 2016) et du registre des essais cliniques ClinicalTrials.gov (Lundbeck 2015).

b Différence entre les résultats à 6 semaines et les valeurs initiales calculées selon la méthode des moindres carrés.

c Analyse statistique des données manquantes selon le modèle mixte (MMRM). La valeur p correspond à la différence d'efficacité entre le traitement et le placebo.

d La *Positive and Negative Syndrome Scale* (Kay 1987), est un outil validé en 30 items, où chacun est évalué de 1 (absent) à 7 (extrêmement présent) pour un score total compris entre 30 et 210 points.

e La *Clinical Global Impression Scale – Severity* (Guy 1976) est une évaluation par le médecin de l'état de santé du patient sur une échelle de 1 (normal) à 7 (extrêmement malade).

f L'analyse statistique de ce paramètre est de nature exploratoire, en raison de l'approche séquentielle hiérarchique et de l'obtention précédente d'un résultat non statistiquement significatif.

g Donnée non publiée.

h Résultat à 6 semaines, exprimé en proportion de patients.

Les caractéristiques de départ, le taux d'attrition et les éléments clés identifiés pour l'étude LIGHTHOUSE ressemblent à ceux des études précédentes. Bien qu'il soit difficile d'apprécier la qualité méthodologique de cet essai en raison du manque d'information, plusieurs limites ont été relevées. Outre les aspects communs aux trois essais de six semaines, les éléments spécifiques à l'essai LIGHTHOUSE sont les suivants :

- Les résultats de cette étude n'ont pas été publiés dans leur intégralité. Seuls les résultats de la comparaison entre le brexpiprazole et le placebo ont été publiés par Marder (novembre 2016). Les résultats de la comparaison entre la quétiapine LA et le placebo n'ont pas fait l'objet d'une publication formelle. Cela constitue un biais de publication important.
- La préservation de l'insu a pu être compromise, car les traitements étaient présentés sous des formes pharmaceutiques différentes.
- Le choix de la quétiapine LA à titre de traitement comparateur ainsi que l'intervalle posologique choisis sont adéquats.
- Les traitements doivent être administrés chaque jour à la même heure, mais celle-ci n'est pas précisée. Or il est recommandé de prendre la quétiapine LA en soirée puisqu'elle a un effet sédatif. Dans l'éventualité où les traitements ont été pris à des moments de la

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

journée différents afin de permettre l'administration de la quétiapine LA en soirée, l'insu a pu être compromis. Par contre, si tous les traitements ont été administrés le matin, les patients recevant la quétiapine LA couraient un risque accru d'éprouver de la somnolence.

- La dose moyenne de brexpiprazole est de 3,5 mg, mais celle de quétiapine LA n'est pas publiée.

En dépit de ces limites, les résultats après six semaines indiquent qu'il n'y a pas de différence entre le brexpiprazole et le placebo pour la réduction des symptômes psychotiques selon l'échelle PANSS, alors que la quétiapine LA se distingue du placebo. De plus, en raison de l'approche séquentielle hiérarchique, les résultats obtenus pour les paramètres d'évaluation secondaires sont de nature exploratoire. Notons que cette étude n'était pas conçue pour comparer le brexpiprazole à la quétiapine LA.

En ce qui concerne l'innocuité, on rapporte au moins un effet indésirable chez environ 55 % des patients recevant le brexpiprazole ou le placebo et chez ■ % de ceux recevant la quétiapine LA. La proportion de patients ayant abandonné l'étude en raison d'un effet indésirable est d'environ 9 %, 3 % et 7 %, respectivement pour les groupes recevant le brexpiprazole, la quétiapine LA et le placebo. Les effets indésirables ayant été rapportés dans une proportion de 5 % ou plus avec le brexpiprazole sont l'insomnie, l'akathisie, l'aggravation des symptômes psychotiques, les céphalées et la prise de poids, alors qu'avec la quétiapine LA on rapporte surtout de la somnolence, de la prise de poids, des étourdissements et des céphalées.

La prise de poids associée à l'utilisation des traitements actifs est de même ampleur. Pourtant, l'effet de la quétiapine LA sur l'augmentation de poids corporel est bien documenté. En comparaison avec un antipsychotique à effet métabolique neutre, on aurait pu s'attendre à ce que l'utilisation de cette molécule, à titre de traitement comparateur, ait contribué à accentuer la différence d'effet entre les traitements. Quoi qu'il en soit, la durée de suivi de cette étude est trop courte pour permettre de tirer des conclusions quant à l'effet du brexpiprazole sur le poids et le métabolisme.

Traitement à long terme

L'étude EQUATOR a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement à long terme avec le brexpiprazole. Il s'agit d'un essai de retrait aléatoire, contrôlé par placebo et à double insu, qui regroupe des adultes atteints de schizophrénie présentant une exacerbation aiguë de leurs symptômes psychotiques avec une détérioration fonctionnelle marquée. Après avoir été sevrés de leurs traitements habituels, les patients ont entamé un traitement de 12 à 36 semaines avec le brexpiprazole à une dose de 1 mg à 4 mg par jour. Seuls les patients répondant à un critère de stabilité prédéfini sur une période de 12 semaines consécutives étaient ensuite admissibles à la phase contrôlée d'une durée de 52 semaines et répartis pour poursuivre leur traitement ou recevoir un placebo. Le paramètre d'évaluation principal est le temps écoulé avant l'exacerbation des symptômes psychotiques ou une rechute.

L'INESSS juge que le devis de l'étude EQUATOR rend difficile l'interprétation des données d'efficacité et d'innocuité. Un important biais de sélection en faveur du brexpiprazole est introduit par la sélection, pour l'analyse principale, des patients ayant répondu au traitement. Ainsi, au terme de cette étude de prolongation, les résultats d'efficacité observés pour les sujets

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

recevant toujours le brexpiprazole pourraient être surestimés. De plus, considérant le caractère chronique de cette maladie, les sujets dont le traitement a été interrompu et qui ont par la suite reçu le placebo présentent un risque élevé de rechute, ce qui contribue à accentuer la différence d'efficacité entre les traitements, mais n'apporte pas de démonstration valable de l'efficacité comparative à long terme du brexpiprazole. Par conséquent, l'INESSS ne dispose pas de données suffisantes pour apprécier l'efficacité du brexpiprazole à maintenir une réponse clinique.

Méta-analyses en réseau

Deux méta-analyses en réseau non publiées sont fournies afin de comparer le brexpiprazole aux autres antipsychotiques atypiques de deuxième génération figurant sur les listes des médicaments.

La première porte sur le traitement en phase aiguë et a pour objectif d'apprécier l'efficacité et l'innocuité relatives du brexpiprazole, à la dose de 4 mg par jour, par rapport à celles des autres antipsychotiques, aux doses quotidiennes recommandées (WHO 2017). L'évaluation de l'efficacité est fondée sur la réduction des symptômes psychotiques évalués à l'aide de la PANSS alors que celle de l'innocuité porte sur le nombre total d'abandons, y compris ceux motivés par la présence d'un effet indésirable. La revue systématique a permis de cerner 74 essais contrôlés, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 6 semaines dont 3 pour le brexpiprazole, soit les essais BEACON, VECTOR et LIGHTHOUSE. Toutefois, les résultats de l'étude LIGHTHOUSE, qui comporte un groupe de patients recevant la quétiapine LA, ne sont pas inclus dans l'analyse principale. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas de différence d'efficacité significative entre le brexpiprazole et les autres antipsychotiques atypiques de deuxième génération, mais que son utilisation serait associée à un nombre inférieur d'abandons pour cause d'effets indésirables, par rapport à certains de ses comparateurs.

Cependant, un doute persiste quant à la démonstration d'efficacité du brexpiprazole, qui s'appuie uniquement sur les résultats des essais BEACON et VECTOR, pour lesquels l'INESSS a relevé plusieurs limites. De plus, leurs résultats, comparativement au placebo, sont discordants et n'atteignent pas le seuil de signification clinique. L'INESSS est d'avis que la qualité d'une méta-analyse ne peut être supérieure à celle des études dont elle intègre les résultats.

De plus, l'INESSS a répertorié un essai clinique (STEP 203) comportant un groupe recevant l'aripiprazole (Otsuka 2016). Quant à l'étude LIGHTHOUSE, qui comporte un comparateur actif mais qui n'a pas été publiée sous une forme permettant une analyse rigoureuse, ses résultats portent à croire que le brexpiprazole ne se différencie pas du placebo et est inférieur à la quétiapine LA.

Les résultats de la deuxième méta-analyse en réseau, qui porte sur le traitement de longue durée, ne peuvent être considérés. En effet, la démonstration d'efficacité du brexpiprazole s'appuie uniquement sur les résultats de l'étude EQUATOR, que l'INESSS n'a pas retenue en raison de failles méthodologiques importantes.

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

En somme, l'INESSS privilégie les résultats d'essais cliniques contrôlés et estime que les données disponibles sont insuffisantes pour statuer sur l'efficacité comparative du brexpiprazole par rapport à celles des autres antipsychotiques atypiques de deuxième génération.

Besoin de santé

La schizophrénie est une maladie chronique fréquente, grave et invalidante. Environ 1 % de la population en est atteinte et il n'existe pas de traitement curatif ou permettant de contenir cette maladie chez l'ensemble des personnes qui en sont atteintes. La présentation et l'intensité des symptômes, tout comme la réponse aux antipsychotiques, varient d'une personne à l'autre. La pharmacothérapie a pour principaux objectifs de limiter les signes et les symptômes psychotiques, de réduire les hospitalisations, de prévenir les rechutes, de favoriser l'autonomie et le retour aux activités quotidiennes. Le succès de la thérapie repose notamment sur l'adhésion au traitement et sur des mesures psychosociales pouvant venir en aide aux patients atteints de schizophrénie. Cependant, certaines restrictions posologiques ou effets indésirables associés à l'utilisation des antipsychotiques peuvent nuire à l'adhésion au traitement. Beaucoup d'efforts sont faits afin de développer des molécules pouvant, notamment, être prises sans égards aux repas, ne causant pas de gain de poids et ayant un effet neutre sur le métabolisme et la prolactine. De plus, le besoin de diverses thérapies médicamenteuses, permettant un traitement adapté à chaque personne atteinte de schizophrénie, est toujours présent. Bien que le brexpiprazole présente l'avantage de pouvoir être pris sans égards aux repas, les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si le brexpiprazole constitue une option thérapeutique valable à substituer aux autres antipsychotiques atypiques oraux.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le brexpiprazole ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la schizophrénie chez les adultes.

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats de trois essais en phase aiguë montrent que le brexpiprazole, à des doses de 2 mg et de 4 mg, est bien toléré, mais les données d'efficacité sont discordantes.
- Seuls les résultats obtenus à la dose de 4 mg permettent de confirmer que le brexpiprazole est plus efficace qu'un placebo pour réduire les symptômes psychotiques selon l'échelle PANSS. Toutefois, cette amélioration n'est pas cliniquement significative.
- La durée de suivi de ces études est trop courte pour permettre de tirer des conclusions quant à l'effet du brexpiprazole sur le poids, le métabolisme et la prolactine.
- L'efficacité du brexpiprazole à maintenir une réponse clinique ne peut être reconnue, en raison de la faiblesse du devis de l'étude.
- Le besoin de santé est important, mais les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si le brexpiprazole constitue une option thérapeutique valable à substituer aux autres antipsychotiques atypiques oraux.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Correll CU, Skuban A, Ouyang J, et coll.** Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia: A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2015;172(9):870-80.
- **Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, et coll.** Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20(1):11-21.
- **Guy W (ed).** ECDEU assessment manual for psychopharmacology: US Department of Health, Education and Welfare Publication (ADM) 76-338. Rockville, Md: National Institute of Mental Health, 1976.
- **H. Lundbeck A/S.** Brexpiprazole in patients with acute schizophrenia [NCT01810380]. 2015. [En ligne. Page consultée le 7 juillet 2017] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01810380?term=NCT01810380&rank=1>
- **Kane JM, Skuban A, Ouyang J, et coll.** A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;164(1-3):127-35.
- **Kay SR, Fiszbein A, Opler LA.** The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *SchizophreniaBull.* 1987;13:261-76.
- **Levine SZ, Rabinowitz J, Uher R, et coll.** Biomarkers of treatment outcome in schizophrenia: Defining a benchmark for clinical significance. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(10):1578-85.
- **Marder SR, Hakala MJ, Gislum M, et coll.** An interventional, multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, active reference, flexible dose study of brexpiprazole in adults with acute schizophrenia. Presented at the 24th European Congress of Psychiatry, 12-15 March 2016, Madrid, Spain.
- **Marder SR, Hakala MJ, Josiassen MK, et coll.** Brexpiprazole in patients with schizophrenia: overview of short- and long-term phase 3 controlled studies. *Acta Neuropsychiatr* novembre 2016:1-13.
- **Otsuka Pharmaceutical Co Ltd.** Clinical report synopsis for protocol 331-07-203 A phase 2, 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of oral OPC-34712 once daily and aripiprazole once daily for treatment of hospitalized adult patients with acute schizophrenia. 2016. [En ligne. Page consultée le 28 avril 2017] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/rest/download/result/attachment/2009-012567-33/1/15698>
- **WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.** N05A ANTIPSYCHOTICS. 2016. [En ligne. Page consultée le 20 juillet 2017] https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05A

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

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

SIMPONI^{MC} – Colite ulcéreuse

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Simponi

Dénomination commune : Golimumab

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)

Teneurs : 50 mg/0,5 ml et 100 mg/1 ml

Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Simponi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le golimumab est un anticorps monoclonal IgG1k humain de la classe des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNFα). Il est indiqué « chez les patients adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante aux traitements standard, comprenant les corticostéroïdes, les aminosalicylates, l'azathioprine (AZA) ou la 6-mercaptopurine (6-MP), ou qui présentent des contre-indications médicales à ces traitements ». Le golimumab est inscrit sur les listes pour traiter différentes maladies inflammatoires, selon certaines conditions. Actuellement, deux agents biologiques sont inscrits sur les listes dans la section des médicaments d'exception pour le traitement de la colite ulcéreuse, soit l'infliximab (Inflectra^{MC}) et le vedolizumab (Entyvio^{MC}). Il s'agit de la deuxième évaluation de Simponi^{MC} pour le traitement de cette condition par l'INESSS. Le fabricant demande que son produit soit remboursé pour le traitement de la colite ulcéreuse modérément active.

BREF HISTORIQUE

Juin 2014 [Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Avis de refus – Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Évaluation antérieure

La valeur thérapeutique du golimumab pour le traitement de la colite ulcéreuse active d'intensité modérée à grave n'a pas été reconnue. Son évaluation était principalement basée sur les études PURSUIT-Induction (Sandborn 2014a) et PURSUIT-Maintenance (Sandborn 2014b). L'étude PURSUIT-Induction rapporte notamment les résultats d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, effectué chez des patients atteints de colite ulcéreuse

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

active d'intensité modérée à grave n'ayant pas répondu aux corticostéroïdes oraux ou aux immunosuppresseurs et n'ayant jamais utilisés d'anti-TNFα. Les résultats de cette étude montrent que, comparativement au placebo, les traitements d'induction avec le golimumab sont plus efficaces pour induire une réponse clinique, une rémission clinique, une guérison de la muqueuse et pour améliorer la qualité de vie.

Tous les patients ayant terminé l'étude PURSUIT-Induction pouvaient participer à l'étude de prolongation de 54 semaines PURSUIT-Maintenance. L'analyse principale de cette dernière portait sur le sous-groupe de patients ayant obtenu une réponse clinique avec le golimumab lors de l'étude d'induction. Les patients de ce sous-groupe ont été répartis pour recevoir toutes les quatre semaines les doses d'entretien de 50 mg ou de 100 mg de golimumab ou un placebo. Toutefois, cette étude présente plusieurs limites méthodologiques qui rendent difficile l'interprétation des résultats concernant le maintien. En effet, le taux d'attrition était élevé et les patients inclus n'ont pas tous reçu le même traitement d'induction, ce qui a pu avoir des répercussions sur l'ampleur de la réponse mesurée lors de l'étude de maintien. En outre, les sujets recrutés présentent une maladie d'intensité modérée dans une proportion de 93 % à 94 %, selon les groupes, ce qui laisse de l'incertitude quant à la réponse au traitement chez une population plus gravement atteinte. L'INESSS n'était donc pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique.

Analyse des nouvelles données

Parmi les publications analysées pour la présente évaluation, celle d'Hibi (2017) a été retenue. De plus, la méta-analyse de Thorlund (2015) a été considérée.

Étude d'Hibi

Il s'agit d'un essai de phase III et multicentrique ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du golimumab pour le traitement de maintien de la colite ulcéreuse chez une population japonaise. Les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus, être atteints d'une colite ulcéreuse active modérée à grave et n'avoir jamais reçu d'anti-TNFα. Durant la phase d'induction, 144 patients ont reçu, en mode ouvert pendant 6 semaines et par voie sous-cutanée, 200 mg de golimumab à la semaine 0 et 100 mg à la semaine 2. Les patients ayant atteint une réponse clinique à la semaine 6 ont ensuite été inclus dans la phase de maintien. Ils ont été répartis de façon aléatoire et à double insu pour recevoir du golimumab 100 mg toutes les 4 semaines ou un placebo jusqu'à la semaine 52. L'objectif d'évaluation principal est la réponse clinique durable définie par une réponse clinique à l'inclusion dans la phase de maintien ainsi qu'aux semaines 30 et 54. La réponse clinique est définie par une diminution, par rapport aux valeurs initiales, du score Mayo total d'au moins 3 points et d'au moins 30 %, ainsi qu'un score de rectorragie de 0 ou 1 point ou une diminution de celui-ci d'au moins 1 point. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant :

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

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

Paramètre d'évaluation (proportion de patients)	Golimumab 100 mg n = 32	Placebo n = 31	Différence (IC95 %)
Réponse clinique durable ^{a,b}	56,3 %	19,4 %	36,9 % (14,8 à 59,0)
Rémission clinique aux semaines 30 et 54 ^c	50 %	6,5 %	43,6 % (24,2 à 62,9)
Guérison de la muqueuse aux semaines 30 et 54 ^d	59,4 %	16,1 %	43,3 % (21,9 à 64,6)

a La réponse clinique durable est définie par une réponse clinique à l'inclusion dans la phase de maintien ainsi qu'aux semaines 30 et 54.

b La réponse clinique est définie par une diminution, par rapport aux valeurs initiales, du score Mayo d'au moins 3 points et d'au moins 30 %, ainsi qu'un sous-score de rectorragie de 0 ou 1 point ou une diminution d'au moins 1 point de celui-ci.

c La rémission clinique est définie par un score Mayo de 2 points ou moins et aucun sous-score supérieur à 1 point.

d La guérison est définie par un sous-score Mayo endoscopique de 0 ou 1 point.

Les résultats montrent que le golimumab est plus efficace que le placebo pour obtenir une réponse clinique durable. De plus, les résultats sont en faveur du golimumab pour la rémission clinique et la guérison de la muqueuse. Toutefois, cette étude comporte plusieurs limites qui engendrent une incertitude importante sur les résultats. En effet, le taux d'abandons est élevé dans la phase de maintien, particulièrement dans le groupe placebo où 12 des 31 patients inclus ont abandonné l'étude, comparativement à 5 des 32 patients du groupe golimumab. De plus, 97 % des patients ayant participé à la phase de maintien ont une colite ulcéreuse modérée. L'effet du traitement sur une population plus gravement atteinte est inconnu, alors qu'il s'agit de celle qui serait principalement traitée en pratique clinique. En outre, les données concernant l'arrêt des corticostéroïdes n'ont pu être considérées, en raison du nombre trop faible de patients. Or, l'arrêt des corticostéroïdes est un objectif de traitement important en pratique clinique puisqu'ils peuvent entraîner des effets indésirables et des complications notables, particulièrement s'ils sont prescrits à fortes doses ou sur une longue période. Par conséquent, cette étude ne permet pas de répondre aux préoccupations de l'INESSS concernant le maintien de l'effet du traitement avec le golimumab, que ce soit chez les patients atteints de colite ulcéreuse modérément active ou chez ceux présentant une maladie plus sévère.

Méta-analyse en réseau de Thorlund

Elle a pour but de comparer, à partir de cinq différentes études, l'efficacité du golimumab à celle de l'infliximab et de l'adalimumab chez les patients atteints de colite ulcéreuse modérée à grave, qui n'ont jamais reçu d'anti-TNFα. Toutefois, cette méta-analyse comporte plusieurs limites. En effet, les données d'efficacité de chaque traitement ne proviennent que d'un petit nombre d'études et les paramètres d'évaluation ne sont pas évalués au même moment. De plus, il existe une hétérogénéité importante quant au devis des études incluses et aux populations étudiées. L'INESSS estime que cette méta-analyse en réseau présente trop de limites pour que ses conclusions soient retenues.

Besoin de santé

La colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire chronique qui évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Son traitement a pour objectif de réduire l'inflammation ainsi que d'induire et de maintenir une rémission clinique. Les patients

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

atteints de colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave, peuvent être traités à l'aide de préparations d'acide 5-aminosalicylique, d'immunosuppresseurs ou de corticostéroïdes. Actuellement, les patients qui ne répondent pas au traitement standard peuvent recevoir de l'infliximab ou du vedolizumab. Chez ceux qui ont eu un échec ou une intolérance à ces traitements, l'utilisation du golimumab pourrait constituer une option médicamenteuse susceptible d'améliorer leur prise en charge. Or, le maintien de l'effet du traitement avec le golimumab est incertain chez les patients ayant obtenu une réponse clinique lors de l'induction. Par conséquent, les données actuelles ne permettent pas de conclure que le golimumab pourrait combler le besoin de santé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le golimumab ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave.

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude soumise montrent que le golimumab est plus efficace que le placebo pour maintenir une réponse clinique ainsi qu'une rémission clinique et une guérison de la muqueuse. Toutefois, elle présente plusieurs limites qui rendent les résultats incertains.
- Les données concernant l'arrêt des corticostéroïdes concernent un trop faible nombre de patients pour être considérées, alors qu'il s'agit d'un objectif de traitement important en pratique clinique.
- Cette étude ne permet pas de répondre aux préoccupations concernant le maintien de l'effet du traitement avec le golimumab.
- Les données actuelles ne permettent pas de conclure que le golimumab comblerait le besoin de santé chez les patients atteints de colite ulcéreuse modérée à grave.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hibi T, Imai Y, Senoo A, et coll.** Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate-to-severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study (PURSUIT-J study). J Gastroenterol [En ligne. Page publiée le 21 mars 2017] DOI :10.1007/s00535-017-1326-1.
- **Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et coll.** subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014a;146(1):85-95.
- **Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et coll.** subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014b;146(1):96-109.
- **Thorlund K, Druyts E, Toor K, et coll.** Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis accounting for differences in trial designs. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2015;9(5):693-700.

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

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

ZINBRYTA^{MC} – Sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Zinbryta
Dénomination commune : Daclizumab bêta
Fabricant : Biogen
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)
Teneur : 150 mg/ml (1 ml)

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

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Zinbryta^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la sclérose en plaques de forme rémittente.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le daclizumab bêta est un anticorps monoclonal humanisé doté d'un nouveau mécanisme d'action. De fait, il module la voie de signalisation de l'interleukine-2 (IL-2) en ciblant la sous-unité CD25 du récepteur IL-2 majoritairement présent à la surface des lymphocytes T activés. Administré mensuellement par voie sous-cutanée (SC), ce médicament est indiqué pour le traitement des adultes atteints de sclérose en plaques (SEP) active de forme rémittente, qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins un autre traitement indiqué pour cette maladie ou qui y ont été intolérants. Actuellement, d'autres agents modificateurs de cette maladie figurent dans la section des médicaments d'exception des listes des médicaments : l'alemtuzumab (Lemtrada^{MC}), le fingolimod (Gilenya^{MC}), le fumarate de diméthyle (Tecfidera^{MC}), l'interféron bêta-1a (Rebif^{MC}, Avonex^{MC} et Avonex Pen^{MC}), l'interféron bêta-1b (Betaseron^{MC} et Extavia^{MC}), le glatiramère (Copaxone^{MC}), le natalizumab (Tysabri^{MC}) et le tériflunomide (Aubagio^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Zinbryta^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les données analysées, les études SELECT (Gold 2013), SELECTION (Giovannoni 2013) et DECIDE (Kappos 2015) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. En outre, une méta-analyse en réseau non publiée a été appréciée.

Comparaison de l'efficacité par rapport au placebo

L'étude SELECT, d'une durée de 12 mois, est un essai de phase II, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du daclizumab à celles d'un placebo chez 621 adultes atteints de SEP active, de forme rémittente et diagnostiquée selon les critères de McDonald (2005). L'activité était définie par un critère clinique ou radiologique. Répartis en trois groupes, les participants ont reçu par voie SC, toutes les quatre semaines, un placebo ou le daclizumab à la dose de 150 mg ou de

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

300 mg. L'objectif principal est le taux annualisé de poussées. Par ailleurs, celui-ci et les objectifs secondaires d'évaluation ont fait l'objet d'une analyse statistique séquentielle sur la population en intention de traiter pour les paramètres d'efficacité clinique et sur un sous-groupe de celle-ci pour les paramètres radiologiques.

De cette étude jugée de bonne qualité méthodologique bien qu'aucun des participants ne soit nord-américain, l'INESSS retient que, à la dose approuvée de 150 mg, le daclizumab est plus efficace que le placebo pour réduire la fréquence des poussées (ratio des taux d'incidence de 0,46 [IC95 % : 0,32 à 0,67]; $p < 0,0001$) chez une population constituée d'environ 75 % de sujets qui n'ont jamais été traités avec un agent modificateur de la maladie. Sur le plan radiologique, les résultats sont également en faveur du daclizumab, quant à la survenue de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T₂ et de nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium, détectées à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). En ce qui a trait à son effet sur la progression de l'incapacité maintenue pendant 12 semaines, les résultats recueillis pendant les 52 semaines portent à croire qu'il est supérieur à celui du placebo. Cependant, ils doivent être interprétés avec prudence, car il s'agit d'un paramètre tertiaire ayant fait l'objet d'une analyse statistique exploratoire et la durée d'observation est considérée comme relativement courte pour documenter l'effet d'un traitement sur la progression de l'incapacité.

Comparaison de l'efficacité avec un interféron

L'étude DECIDE, d'une durée de 96 à 144 semaines, est un essai de supériorité de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par un traitement actif. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du daclizumab à celles d'un interféron bêta-1a chez 1 841 patients atteints de SEP de forme rémittente, diagnostiquée selon les critères de McDonald (2005). De plus, les sujets devaient avoir présenté : 1) au moins 2 poussées dans les 3 ans précédant l'inclusion, dont au moins l'une d'entre elles dans les 12 mois précédents, ou 2) à certaines conditions, au moins 1 poussée et au moins 1 nouvelle lésion détectée à l'IRM qui n'était pas associée à une poussée survenue dans les 2 ans précédents. En outre, leur score à l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) devait être inférieur ou égal à 5. Répartis en deux groupes, les participants recevaient le daclizumab à la dose de 150 mg par voie SC toutes les 4 semaines ou 30 mcg d'interféron bêta-1a par voie intramusculaire (IM) (Avonex^{MC}) une fois par semaine. Précisons que les paramètres secondaires d'efficacité ont été analysés selon une approche statistique séquentielle hiérarchique. L'objectif principal est le taux annualisé de poussées. Le tableau qui suit présente les principaux résultats.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude DECIDE (Kappos 2015)

Paramètre d'évaluation (analyse en intention de traiter)	Daclizumab (n = 919)	Interféron bêta-1a (n = 922)	Pourcentage de réduction ^a (IC95 %) ou RRI ^b (IC95 %) Valeur p
Taux annualisé des poussées ^c	0,22	0,39	45 % ^a (36 % à 53 %) p < 0,0001
Nombre de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T ₂ (moyenne ajustée à la semaine 96) ^d	(n = 864) 4,3	(n = 841) 9,4	54 % ^a (47 % à 61 %) p < 0,0001
Proportion de patients ayant présenté une progression de l'incapacité ^{e,f}	16 %	20 %	0,84 ^b (0,66 à 1,07) p = 0,16
Proportion de patients n'ayant pas présenté de poussée ^f	73 %	59 %	0,59 ^b (0,5 à 0,69) n. d. ^g

IC : Intervalle de confiance; n. d. : Résultat non disponible.

a Pourcentage de réduction par rapport à l'interféron bêta-1a.

b Rapport des risques instantanés par rapport à l'interféron bêta-1a.

c Collecte de données sur une période de 96 à 144 semaines.

d Résultats recueillis à l'imagerie par résonance magnétique chez les patients qui ont eu au moins une évaluation à l'imagerie après l'évaluation initiale.

e La gravité de l'incapacité est évaluée à l'aide de l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS), dont le score varie de 0 à 10, 10 reflétant un degré d'incapacité plus important. La progression est définie par une augmentation de ce score d'au moins 1 point qui se maintient pendant au moins 12 semaines, si le score initial est ≥ 1 point ou d'au moins 1,5 point s'il est de 0.

f Les proportions de patients ont été estimées, à la semaine 144, selon la méthode de Kaplan-Meier.

g La valeur p n'a pas été calculée, car, selon l'analyse statistique séquentielle, l'évaluation de ce paramètre suit celle d'un paramètre dont la différence entre les résultats était non statistiquement significative.

L'appréciation méthodologique de l'étude DECIDE permet de conclure qu'elle est de bonne qualité. Les mesures prises en vue de préserver l'insu méritent d'être soulignées. En raison de la nature du comparateur, elles consistent en l'usage d'un double placebo et en l'administration d'un traitement prophylactique contre les symptômes pseudogrippaux. Au surplus, deux comités d'experts indépendants ont, soit évalué les paramètres à l'IRM, soit vérifié si les données cliniques consignées par les chercheurs correspondaient bien à la définition d'une poussée. Par ailleurs, les paramètres d'efficacité sélectionnés sont jugés pertinents et la durée de l'étude est minimalement celle requise pour pouvoir évaluer l'effet sur la progression de l'incapacité. En ce qui concerne la validité externe, 59 % des patients n'avaient jamais été traités avec un agent modificateur de la maladie, malgré une maladie active. De plus, peu de patients étaient d'origine nord-américaine. Hormis ces limites, les caractéristiques de base des participants ressemblent globalement à celles de la population québécoise atteinte de la pathologie en cause.

Les résultats indiquent que le daclizumab est plus efficace que l'interféron bêta-1a pour réduire la fréquence des poussées et freiner l'apparition de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T₂ détectées à l'IRM. Par contre, aucune différence n'a été obtenue entre l'effet des deux agents sur le ralentissement de la progression de l'incapacité. Enfin, on ne peut conclure à la supériorité du daclizumab en ce qui a trait à la proportion de patients qui n'ont pas présenté de poussée. De fait, lors de l'analyse statistique selon une approche séquentielle hiérarchique, ce paramètre a été évalué après un paramètre dont la différence entre les résultats était non statistiquement significative, soit celui relatif à la progression de l'incapacité.

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

Compte tenu du fait qu'une proportion de patients avait déjà reçu un agent modificateur de la maladie, des données non publiées en provenance d'une analyse *post hoc*, réalisée par le fabricant, ont été examinées. Bien que conscient des limites inhérentes à ce type d'analyse, l'INESSS a jugé acceptable d'en examiner les résultats dans l'optique d'avoir un aperçu macroscopique des conséquences potentielles de l'usage préalable d'un traitement sur les résultats d'efficacité. Ces derniers portent à croire que la supériorité démontrée du daclizumab chez la population totale, par rapport à l'interféron bêta-1a, demeure chez les deux types de sous-populations, naïves et expérimentées. Précisons que, chez chacune de celles-ci, les caractéristiques de base des patients se ressemblent.

Innocuité

En sus des résultats des deux études précédentes, l'évaluation de l'innocuité du daclizumab repose sur ceux de l'étude SELECTION. D'une durée de 52 semaines, elle constitue la prolongation à double insu de l'étude SELECT. Elle avait pour objectif principal d'évaluer l'innocuité et l'immunogénicité du daclizumab.

Selon les données issues de l'étude DECIDE, l'incidence des effets indésirables est de 91 % avec la prise de chacun des médicaments. Les plus fréquemment rapportés sont les infections chez 65 % du groupe recevant le daclizumab et 57 % de celui recevant l'interféron bêta-1a. Le profil d'effets indésirables de l'interféron bêta-1a s'est caractérisé, sans surprise, par la survenue de symptômes pseudogrippaux dans une proportion de 38 %, par rapport à 10 % avec la prise du daclizumab. En ce qui a trait aux effets indésirables graves (poussées de SEP exclues), le daclizumab se distingue défavorablement de l'interféron bêta-1a, avec une proportion de patients touchés de 15 % avec le premier et de 10 % avec le second. De surcroît, 14 % des patients sous daclizumab ont dû le cesser en raison d'un effet indésirable (poussées de SEP exclues), contre 10 % de ceux sous interféron bêta-1a.

Outre les décès, les effets indésirables cutanés, hépatiques et ceux d'origine auto-immune probable ont retenu l'attention de l'INESSS. D'abord, l'imputabilité du daclizumab dans le décès de deux patients n'a pu être exclue : une complication locale d'un abcès du psoas (étude SELECT) et une hépatite auto-immune avec la dose non approuvée de 300 mg (étude SELECTION) en ont été les causes. Par ailleurs, dans l'étude DECIDE, l'incidence de l'élévation de la concentration des transaminases hépatiques, jusqu'à plus de cinq fois la limite supérieure de la normale dans certains cas, a été plus marquée avec le daclizumab qu'avec l'interféron bêta-1a. Le suivi des patients a révélé que l'élévation de ces enzymes peut persister jusqu'à quatre mois après l'arrêt du daclizumab. Quant aux effets cutanés, ils sont apparus plus souvent avec le daclizumab qu'avec l'interféron bêta-1a (37 % contre 19 %); avec le daclizumab, ils se sont principalement manifestés sous la forme de rash, d'eczéma et de dermatite. En outre, les effets cutanés graves ont été éprouvés en grande partie avec le daclizumab, soit chez 14 participants dont 3 ont présenté un angio-œdème, pour seulement un cas de kyste dermique avec son comparateur. Parmi d'autres événements graves d'origine immunologique advenus avec la prise du daclizumab, citons une lymphoadénopathie, une anémie hémolytique, une colite, une maladie de Crohn et une thyroïdite. Enfin, aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive n'a été détecté.

Selon les résultats de l'étude SELECTION, très peu de participants ont développé des anticorps neutralisants ou antimédicament, soit 1 % des patients en traitement continuél avec le daclizumab depuis le début de l'étude SELECT, et ce, pour chacun de ces types d'anticorps.

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

Par contre, la présence d'anticorps antimédicament a été détectée chez 15 % des patients qui ont cessé ce médicament et l'ont repris plus tard.

Compte tenu des effets indésirables hépatiques graves et du risque de survenue de problèmes immunologiques, l'accès à ce produit au Canada n'est possible que par l'entremise d'un programme de distribution contrôlée. Celui-ci exige notamment que les concentrations sériques de transaminases soient vérifiées mensuellement pendant le traitement, soit avant la prochaine dose de daclizumab et jusqu'à six mois après sa dernière dose.

Enfin, une récente alerte de pharmacovigilance, émise en Europe sur le daclizumab, a retenu l'attention de l'INESSS (Kegel 2017 et EMA 2017). Elle fait état du décès d'un participant à une étude observationnelle en cours, dont la cause est une insuffisance hépatique aiguë. Au surplus, quatre autres patients ont subi des dommages hépatiques graves. Ces problèmes sont apparus tôt après avoir commencé la prise du daclizumab, après plusieurs mois de traitement ou quelques mois après sa cessation. Ces nouvelles données renforcent les préoccupations de l'INESSS sur les conséquences graves susceptibles d'être liées à ce médicament.

Comparaison indirecte de l'efficacité avec des agents modificateurs de la maladie

La méta-analyse en réseau vise notamment à comparer l'efficacité et l'innocuité du daclizumab à celles d'agents modificateurs de la maladie indiqués pour le traitement de la SEP de forme rémittente, notamment tous ceux inscrits sur les listes des médicaments. Les principaux paramètres d'efficacité sont le taux annualisé de poussées et la progression de l'incapacité évaluée avec l'EDSS.

L'approche bayésienne, avec un modèle à effet aléatoire et un modèle à effet fixe comme analyse secondaire, est jugée adéquate pour la réalisation de cette méta-analyse. Les auteurs ont répertorié plusieurs sources d'hétérogénéité dans les caractéristiques de base des populations, les critères d'inclusion des études et leur durée, mais l'influence sur les résultats de certains éléments hétérogènes jugés importants n'a pas été documentée. Néanmoins, ils ont effectué des analyses intéressantes sur cinq sous-populations, déterminées selon l'usage antérieur ou non d'agents modificateurs de la maladie, selon la réponse ou non à ceux-ci ou selon l'intensité de l'activité inflammatoire de la maladie. Toutefois, le nombre d'études faisant partie des sous-réseaux est faible, ce qui contribue à affaiblir la puissance de l'analyse statistique et la fiabilité des résultats. Au surplus, des sources non négligeables d'hétérogénéité entre les études n'ont pas été repérées, entre autres, les différentes définitions de poussées et de progression de l'incapacité. Enfin, la cohérence des résultats a été vérifiée en comparant les résultats de comparaisons indirectes avec ceux de méta-analyses directes. Or, il s'est avéré que certains résultats étaient contradictoires, si l'on tient compte des intervalles de crédibilité. En outre, pour certains résultats, les auteurs concluaient à des différences d'efficacité en faveur du daclizumab, bien que les intervalles de crédibilité chevauchent la valeur 1. Compte tenu des faiblesses exposées ci-dessus, les résultats de cette méta-analyse ne peuvent être retenus.

Besoin de santé

Plusieurs médicaments inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de la SEP de forme rémittente peuvent être prescrits comme traitement de deuxième intention, avec des mécanismes d'action, des profils d'innocuité et des régimes posologiques différents. Ainsi, les patients ont accès à des molécules possédant des caractéristiques diverses qui facilitent l'individualisation du traitement, notamment des points de vue du mécanisme d'action, de la

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

fréquence et de la voie d'administration (SC, IM, par infusion intraveineuse ou orale). Précisons qu'aucun des médicaments inscrits sur les listes n'exerce une action démontrée sur la prévention de la destruction neuronale ou sur son ralentissement. Cette propriété serait une avancée majeure dans le traitement de la SEP. La nouveauté inhérente au daclizumab est son nouveau mécanisme d'action et sa fréquence d'administration réduite, soit tous les mois par injection sous-cutanée. Bien que cet élément puisse plaire à certains patients, le niveau de preuve demeure limité quant à des conséquences favorables sur l'adhésion au traitement. Par ailleurs, les données cliniques examinées ne permettent pas de conférer au daclizumab des bienfaits thérapeutiques différents de ceux d'autres agents modificateurs de la SEP. De surcroît, dans l'étude DECIDE, la supériorité de l'effet du daclizumab, par rapport à celui de l'interféron bêta-1a, sur le taux annualisé de poussées a été constatée, mais au détriment de la tolérance, notamment au regard des effets indésirables graves. Voilà pourquoi l'INESSS juge que les données actuelles ne permettent pas de croire que le daclizumab comblerait un besoin de santé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le daclizumab ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique, comme traitement de la SEP de forme rémittente.

Motifs de la position unanime

- L'efficacité du daclizumab est supérieure à celle de l'interféron bêta-1a pour réduire la fréquence des poussées et le nombre de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T₂ détectées à l'IRM. Toutefois, l'effet de ces traitements sur la progression de l'incapacité est semblable.
- Des effets indésirables graves sont survenus avec la prise du daclizumab, dont certains sont d'origine immunologique; d'ailleurs, l'imputabilité de ce médicament dans le décès de participants aux études cliniques n'a pu être exclue. Au surplus, la toxicité hépatique est particulièrement préoccupante.
- Les risques tributaires des effets délétères du daclizumab sont jugés trop importants par rapport aux bénéfices qu'il procurerait.
- Les données ne permettent pas de croire que le daclizumab comblerait un besoin de santé particulier.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **European Medicines Agency (EMA).** EMA restricts use of multiple sclerosis medicine Zinbryta. EMA/424159/2017. Londres, Angleterre : EMA 2017. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/07/WC500230922.pdf
- **Giovannoni G, Gold R, Selmaj K, et coll.** Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECTION): a multicentre, randomised, double-blind extension trial. *Lancet Neurol* 2014;13(5):472-81.
- **Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et coll.** Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:2167-75.
- **Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et coll.** Daclizumab HYP versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2015;373:1418-28.

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

- **Kegel M.** Europe restricts use of MS therapy Zinbryta after liver damage cases and a death [site Web]. Dallas, TX : MS News; 2017. Disponible à : <https://multiplesclerosisnewstoday.com/2017/07/11/europe-restricts-use-of-ms-therapy-zinbryta-after-liver-damage-and-a-death/>

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

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

3.2 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS

HEMANGIOL^{MC} – Hémangiome infantile

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Hemangiol

Dénomination commune : Propranolol (chlorhydrate de)

Fabricant : Pierre Fabre

Forme : Solution orale

Teneur : 3,75 mg/ml

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Hemangiol^{MC} sur les listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Hemangiol^{MC} est une solution orale de propranolol, un bêta-bloquant adrénergique. Il est indiqué pour le traitement des hémangiomes infantiles (HI) prolifératifs nécessitant un traitement systémique, soit ceux entraînant un risque vital ou fonctionnel, ceux ulcérés douloureux ou ne répondant pas à des soins des plaies simples et ceux associés à un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration. Hemangiol^{MC} est le premier traitement médicamenteux spécifiquement approuvé pour le traitement de l'hémangiome infantile. Les comprimés de propranolol présentement inscrits à la section régulière des listes des médicaments sont toutefois utilisés depuis plusieurs années pour la réalisation de préparations magistrales. Il s'agit de la première évaluation d'Hemangiol^{MC} par l'INESSS.

Les hémangiomes infantiles sont des tumeurs bénignes résultant de la prolifération excessive de vaisseaux sanguins au niveau cutané; ils apparaissent au cours des premières semaines de vie et touchent environ 4 à 5 % des nourrissons. Ils peuvent être superficiels, se développer plus profondément au niveau du tissu sous-cutané, ou être de forme mixte. Leur évolution est marquée par une période de prolifération, très rapide au cours des premiers mois, qui se poursuit plus lentement jusqu'à l'âge d'un an pour laisser place à une période de régression spontanée qui se prolonge jusqu'à l'âge de 4 ou 5 ans, mais pouvant se poursuivre jusqu'à l'âge de 10 ans.

La plupart des hémangiomes ne requièrent pas d'intervention et régressent spontanément au fil du temps. Toutefois, environ 12 % d'entre eux nécessite une prise en charge en raison de leur complexité. Il s'agit notamment de ceux qui sont ulcérés et douloureux ou de ceux, plus exceptionnels, pouvant menacer le pronostic fonctionnel ou vital en raison de leur localisation critique (laryngée, périorbitaire, sous-glottique ou hépatique par exemple). Les hémangiomes

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

situés au visage, notamment au niveau du nez ou des lèvres, qui s'accompagnent d'un risque important de défiguration, font également l'objet d'un traitement systémique.

L'instauration d'un traitement a pour objectif de réduire les risques de complications. Historiquement, les corticostéroïdes systémiques constituaient la base du traitement. À la suite de la découverte fortuite de son efficacité dans cette indication, le propranolol, administré sous forme de solution orale préparée extemporanément (préparation magistrale), est devenu le traitement médicamenteux de choix des hémangiomes infantiles compliqués. De plus, son profil d'innocuité est plus favorable que celui des traitements utilisés antérieurement. Les cliniciens prescrivent généralement le propranolol jusqu'à la fin de la phase proliférative, soit jusqu'à ce que le nourrisson atteigne l'âge d'un an. Il est fréquent que les hémangiomes profonds ou à localisation particulière (parotide, nez, yeux) prolifèrent plus longtemps et nécessitent le prolongement du traitement, parfois jusqu'à ce que l'enfant ait 18 mois.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique a été appréciée sur la base de l'étude de Léauté-Labrèze (2015). Il s'agit d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire, réalisé à double insu et en deux volets. Il a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une solution orale de propranolol, comparativement à celles d'un placebo, chez 460 nourrissons âgés de 5 à 35 semaines, souffrant d'hémangiomes infantiles compliqués. Les patients présentant des hémangiomes menaçant le pronostic fonctionnel ou vital et ceux gravement ulcérés ont toutefois été exclus. Le régime posologique de propranolol a été sélectionné dans le premier volet. Les enfants y ont été répartis pour recevoir le placebo ou le propranolol selon 4 régimes possibles, soit 1 mg/kg par jour ou 3 mg/kg par jour sur une période de 3 ou 6 mois. Une stratification a été effectuée selon l'âge des nourrissons au moment de la répartition aléatoire et la localisation de l'hémangiome. Les résultats de l'analyse intérimaire ont conduit à la sélection du régime de propranolol d'une durée de 6 mois à raison d'une dose de 3 mg/kg/jour. Le paramètre principal d'évaluation est le taux de résolution complète ou quasi complète de l'hémangiome à 24 semaines selon l'analyse en intention de traiter. Il est évalué de façon centralisée, indépendante et à l'aveugle, à partir de photographies standardisées. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau qui suit :

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

Principaux résultats de l'étude de Léauté-Labrèze (2015)

Paramètre d'évaluation	Propranolol 3 mg/kg/jour (n = 101)	Placebo (n = 55)	Valeur p
Succès à 24 semaines selon l'évaluation centralisée ^{a, b}	60,4 %	3,6 %	p < 0,0001
Succès à 24 semaines selon les investigateurs ^{a, c}	26,7 %	10,5 %	p = 0,4419
Résolution complète à 48 semaines selon les investigateurs ^{c, d}	7,9 %	1,8 %	p = 0,1362
Variation à 24 semaines par rapport au début de l'étude ^b			
Surface de l'hémangiome (en cm ²)	-1,21	0,46	p = 0,0093
Diamètre maximal (en cm)	-0,18	-0,03	p = 0,4127
Intensité de la couleur ^e	-7,37	-0,05	p < 0,0001

- a Proportion de patients présentant une résolution complète ou quasi complète de l'hémangiome à 24 semaines. Une résolution quasi complète est définie comme un degré moindre de télangiectasies, d'érythèmes, d'épaississement cutané, d'enflure des tissus mous et de distorsions des repères anatomiques.
- b L'évaluation centralisée est réalisée de façon indépendante et à l'aveugle, à partir de photographies standardisées.
- c L'évaluation par les investigateurs est réalisée localement dans les différents centres, par observation directe et palpation de l'hémangiome.
- d Proportion de patients présentant une résolution complète de l'hémangiome, avec séquelles minimales ou inexistantes.
- e Évaluation de la variation de la densité de la couleur, réalisée grâce à un algorithme comprenant 24 couleurs différentes.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire est adéquate, la stratification a été réalisée selon des éléments pertinents et le double insu est respecté. Les caractéristiques de départ des patients inclus sont bien détaillées et comparables entre les groupes. Toutefois, la validité externe de l'étude est entachée, en raison, notamment :

- de l'exclusion des patients souffrant d'hémangiomes ulcérés ou menaçant le pronostic fonctionnel ou vital. L'utilisation du placebo comme comparateur ne rendait toutefois pas leur inclusion éthique.
- de la dose et de la durée de traitement sélectionnées. Les cliniciens visent généralement une dose quotidienne de 2 mg/kg/jour et prolongent le traitement jusqu'à la fin de la phase proliférative, soit jusqu'à ce que le nourrisson atteigne l'âge d'un an, voire 18 mois dans les situations associées à un taux de récurrence élevé.
- de l'âge des patients inclus. Il était supérieur à 90 jours pour la majorité d'entre eux. L'absence de stratification plus fine de ce paramètre ne permet pas de connaître précisément la tranche d'âge des patients lors de leur inclusion. En pratique clinique, le traitement est généralement commencé entre l'âge de 1 et 4 mois, afin de préserver autant que possible les structures cutanées et l'élasticité de la peau.

Les résultats démontrent que le propranolol permet d'atteindre un taux de résolution complète ou quasi complète statistiquement et cliniquement supérieur à celui du placebo chez des patients souffrant d'hémangiomes infantiles compliqués n'étant pas ulcérés ni douloureux ou n'engageant pas le pronostic fonctionnel ou vital. L'ampleur de l'effet est jugée appréciable, considérant la courte durée de traitement. Les résultats des analyses de sous-groupes sont

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

également cohérents avec ceux obtenus chez la population globale de l'étude. En outre, chez la majorité des patients présentant un succès à la semaine 24, la réponse est survenue de façon précoce, dès la semaine 5. De plus, la réponse s'est maintenue jusqu'à la semaine 96 chez 65 % des patients présentant une réponse complète ou quasi complète à la semaine 24, dans le groupe ayant reçu le régime de propranolol sélectionné. Les données concernant le devenir des patients dont la réponse ne s'est pas maintenue ainsi que l'efficacité d'un retraitement sont toutefois parcellaires.

De l'avis des experts consultés, les résultats de l'étude correspondent à ceux observés en pratique clinique, avec les préparations magistrales de propranolol chez les nourrissons souffrant d'hémangiomes infantiles compliqués. Ainsi, bien que les patients atteints d'un hémangiome ulcéré et douloureux ou menaçant le pronostic vital ou fonctionnel n'aient pas fait l'objet de cette étude, l'INESSS juge raisonnable de généraliser les résultats d'efficacité observés à l'ensemble des patients souffrant d'hémangiomes infantiles requérant un traitement systémique. De plus, les données analysées confirment les bénéfices cliniques des préparations orales de propranolol, qu'il s'agisse de préparations magistrales ou d'Hemangiol^{MC}, pour le traitement de cette condition.

Innocuité

Les effets indésirables rapportés étaient généralement d'intensité faible à modérée. Les plus fréquents étaient les troubles du sommeil, les exacerbations d'infections des voies respiratoires, la diarrhée et les vomissements. Aucun effet indésirable inattendu n'a été observé avec ce produit; son profil d'innocuité est jugé favorable chez cette population.

Caractéristiques des solutions orales de propranolol

Hemangiol^{MC} est une solution orale fabriquée dans une base aqueuse et ne contenant pas de sucre. Le contrôle de qualité effectué lors de la fabrication industrielle de cette solution de propranolol est certainement plus approfondi que celui réalisé en pharmacie. Toutefois, les préparations magistrales sont réalisées par des professionnels qualifiés, selon des normes de qualité définies. En outre, la stabilité des préparations magistrales utilisées est documentée de façon à établir des dates limites d'utilisation considérant les conditions prévues d'entreposage. Par ailleurs, des véhicules ne contenant pas de sucre sont couramment utilisés pour réaliser ces préparations, afin de prévenir les problèmes de tolérabilité et de palatabilité. De surcroît, l'utilisation d'une préparation commerciale ne prévient pas davantage la survenue d'erreurs de calcul ou de dosage du médicament.

Besoin de santé

Les préparations magistrales de propranolol sont utilisées depuis plusieurs années comme traitement de première intention des hémangiomes compliqués. Bien que l'usage de telles préparations ne soit pas optimal, il est justifié par un rapport entre les bénéfices et les risques supérieur à celui des autres traitements systémiques, particulièrement lors du traitement des hémangiomes compliqués qui exposent la population pédiatrique à une morbidité accrue. Ainsi, bien que préparé industriellement, Hemangiol^{MC} ne vient pas répondre à un besoin de santé. Son inscription représenterait, tout au plus, une option additionnelle pour le traitement de cette condition, considérant la possibilité d'utiliser une préparation magistrale de propranolol.

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le propranolol satisfait au critère de la valeur thérapeutique.

Motifs de la position unanime

- L'efficacité du propranolol est supérieure à celle du placebo en termes de résolution complète ou quasi complète des hémangiomes infantiles compliqués, mais non gravement ulcérés et n'engageant pas le pronostic fonctionnel ou vital.
- L'INESSS juge raisonnable de généraliser les résultats d'efficacité observés à l'ensemble des patients souffrant d'hémangiomes infantiles requérant un traitement systémique.
- Les données analysées ainsi que l'expérience clinique actuelle confirment les bénéfices cliniques des préparations orales de propranolol, qu'il s'agisse de préparations magistrales ou d'Hemangiol^{MC}, pour le traitement de cette condition.
- Son profil d'innocuité est jugé favorable.
- Hemangiol^{MC} ne vient pas répondre à un besoin de santé. Il constitue tout au plus, une option additionnelle pour le traitement de cette condition, considérant la possibilité d'utiliser une préparation magistrale de propranolol.

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

Le prix de vente garanti d'une bouteille d'Hemangiol^{MC}, dont le format unique contient 120 ml de solution orale de propranolol à la teneur de 3,75 mg/ml, est de 273,70 \$. À la posologie quotidienne de 3 mg/kg, le coût de 6 mois de traitement varie de 1 700 \$ à 3 340 \$ pour des nourrissons dont le poids se situe de 5 kg à 10 kg. Il est supérieur à celui d'une préparation magistrale de propranolol (117 \$ à 151 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour objectif d'évaluer les ratios différentiels d'Hemangiol^{MC} en comparaison à l'absence de traitement pharmacologique chez des patients atteints d'un hémangiome infantile compliqué. Toutefois, l'INESSS ne retient pas les conclusions qui en découlent puisqu'il considère que le comparateur retenu n'est pas pertinent. De fait, l'absence de traitement ne représente pas la pratique clinique au Québec : le comparateur jugé approprié est plutôt la solution orale de propranolol préparée extemporanément (préparation magistrale).

Considérant une efficacité et une innocuité similaires, l'INESSS a donc réalisé une analyse de minimisation des coûts comparant Hemangiol^{MC} à une préparation magistrale d'une solution à 2 mg/ml. Sur la base des statistiques de facturation de la RAMQ, pour la période du 1^{er} avril 2016 au 31 mars 2017, et d'autres sources consultées par l'INESSS, il ressort de cette analyse que le coût de 6 mois de traitement avec la préparation magistrale de propranolol (117 \$ à 151 \$) est largement inférieur à celui de la solution orale (1 700 \$ à 3 340 \$). Ainsi, cette dernière ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

L'INESSS a revu les recommandations et les normes actuellement établies pour encadrer la fabrication des préparations magistrales en pharmacie. Selon la politique sur la fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques de Santé Canada (2009), « une préparation en pharmacie ne doit être effectuée que s'il existe un besoin thérapeutique ou un manque de disponibilité du produit; elle ne doit pas être faite uniquement pour des raisons économiques pour les professionnels de la santé ». Elle ne doit pas non plus faire double emploi avec un produit pharmaceutique approuvé. Les mêmes principes sont énoncés dans les lignes directrices sur les préparations magistrales en pharmacie de l'Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (NAPRA 2006) ainsi que dans la Norme 2012.01 pour les préparations magistrales non stériles en pharmacie de l'Ordre des pharmaciens du Québec. Quoique ces considérations soient importantes pour l'INESSS, elles doivent être mises en perspective avec les différents constats formulés dans l'ensemble des critères prévus par la loi.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur des données épidémiologiques. À partir du nombre annuel de naissances vivantes au Québec, il estime que :

- La prévalence de l'hémangiome infantile serait de 4,5 %.
- Parmi les nourrissons présentant cette condition, il est considéré qu'une proportion de ■■■ % aurait besoin d'un traitement systémique. Aussi, ■■■ % de ces derniers présenteraient une rechute et nécessiteraient un second cycle de traitement.
- Le poids moyen des patients serait de ■■■ kg et la dose administrée serait de ■■■ mg/kg quotidiennement pendant ■■■ mois.
- À la suite de son inscription, les parts de marché d'Hemangiol^{MC} seraient respectivement de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % au cours des trois premières années. Les parts de marché restantes demeurerait attribuées aux préparations magistrales de propranolol.

Impact budgétaire de l'inscription d'Hemangiol^{MC} sur la Liste des médicaments

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Nombre de personnes	■■■	■■■	■■■	■■■
INESSS	RAMQ	438 520 \$	518 209 \$	576 010 \$	1 532 739 \$
	Nombre de personnes	134	158	175	467
IMPACT NET^b					
Fabricant	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Nombre de personnes	■■■	■■■	■■■	■■■
INESSS	RAMQ	450 036 \$	531 818 \$	591 137 \$	1 572 991 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			1 207 268 \$

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

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

c Les estimations tiennent compte des mêmes doses et durées de traitement que celles retenues par le fabricant.

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

L'approche épidémiologique choisie par le fabricant est appropriée. Toutefois, l'INESSS est en désaccord avec certaines hypothèses. Ainsi, il a réalisé une analyse en modulant les éléments suivants :

- **Durée de traitement :** Selon les experts consultés, celle préconisée par le fabricant ne représenterait pas la pratique clinique. Ainsi, elle a été modifiée à la hausse pour couvrir l'intégralité de la phase proliférative et tenir compte des facteurs de risque de récurrence (localisations particulières, composantes profondes). Cette modification de la durée, établie à 11 mois, augmente les coûts.
- **Dose moyenne :** Telle celle utilisée en pratique, une dose moyenne quotidienne de 2 mg/kg a été retenue. Cela a pour effet de diminuer les estimations.
- **Rechute :** Le taux de retraitement est réduit, étant plutôt estimé à 5 %. Ce changement diminue les coûts.
- **Parts de marché :** Elles sont revues à la hausse et atteindraient 80 %, 90 % et 100 % au cours des 3 premières années d'inscription d'Hemangiol^{MC}. Cela augmente l'impact budgétaire.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 1,6 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription d'Hemangiol^{MC}.

Selon l'INESSS, le caractère non optimal du recours aux préparations magistrales ainsi que les considérations mentionnées précédemment ne peuvent contrebalancer le prix très élevé comparativement aux préparations magistrales de propranolol.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire Hemangiol^{MC} aux listes de médicaments pour le traitement des hémangiomes infantiles compliqués.

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

Motifs de la position unanime

- L'efficacité du propranolol est supérieure à celle du placebo en termes de résolution complète ou quasi complète des hémangiomes infantiles compliqués.
- Les données analysées ainsi que l'expérience clinique actuelle confirment les bénéfices cliniques des préparations orales de propranolol, qu'il s'agisse de préparations magistrales ou d'Hemangiol^{MC}, pour le traitement de cette condition.
- Son profil d'innocuité est jugé favorable.
- Hemangiol^{MC} ne vient pas répondre à un besoin de santé. Il constitue tout au plus une option additionnelle pour le traitement de cette condition, considérant la possibilité d'utiliser une préparation magistrale de propranolol.
- Hemangiol^{MC} n'est pas efficient, car son coût de traitement est supérieur à celui des préparations magistrales de propranolol, et ce, pour une efficacité et une innocuité similaires.
- Des coûts d'environ 1,6 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription d'Hemangiol^{MC}.
- Selon l'INESSS, le caractère non optimal du recours aux préparations magistrales

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

ainsi que les considérations relatives aux principes énoncés dans la politique 0051 de Santé Canada et les normes professionnelles ne peuvent contrebalancer le prix très élevé d'Hemangiol^{MC}.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Léauté-Labrière C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et coll.** A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. N Engl J Med 2015;372(8):735-46.
- **National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA).** NAPRA's Guidelines to Pharmacy Compounding (2006) http://napra.ca/Content_Files/Files/Guidelines_to_Pharmacy_Compounding_Oct2006.pdf
- **Ordre des pharmaciens du Québec.** Norme 2012.01 pour les préparations magistrales non stériles en pharmacie. Disponible à : http://www.opq.org/doc/media/1088_38_fr-ca_0_norme_2012_01_magistrales_non_steriles.pdf
- **Santé Canada,** Politique sur la fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada, POL-0051, 26 janvier 2009.

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

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

Izba^{MC} – Glaucome à angle ouvert ou hypertension oculaire

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Izba

Dénomination commune : Travoprost

Fabricant : Novartis

Forme : Solution ophtalmique

Teneur : 0,003 %

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Izba^{MC} sur les listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Izba^{MC} est une solution ophtalmique de travoprost, un analogue de la prostaglandine F2-alpha, à la teneur de 0,003 %. La solution contient aussi du polyquaternium-1, à titre d'agent de conservation. Elle est indiquée « pour la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire ». Une autre préparation de travoprost, à la teneur de 0,004 %, (Travatan^{MC} Z et versions génériques) figure sur les listes des médicaments pour le traitement de cette condition. Il s'agit d'une première évaluation d'Izba^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les documents examinés pour évaluer la valeur thérapeutique d'Izba^{MC}, l'étude de Peace (2015) a été retenue. Il s'agit d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de trois mois. Elle a pour objectif de démontrer l'équivalence d'Izba^{MC} avec une formulation de travoprost à la teneur de 0,004 % chez des adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'admissibilité à cette étude est conditionnelle à l'obtention d'une valeur de pression intraoculaire (PIO) comprise dans des limites prédéterminées et mesurée après une période de sevrage. Les patients sont répartis pour recevoir, chaque matin, une goutte d'Izba^{MC} ou de travoprost à 0,004 %. Le paramètre d'évaluation principal est la PIO mesurée à trois moments de la journée (8 h, 10 h et 16 h) lors de chacune des visites médicales prévues deux semaines, six semaines et trois mois après le début des traitements. Le critère d'équivalence est satisfait lorsque la différence d'efficacité entre les traitements, pour les trois mesures quotidiennes de chaque visite médicale, se situe entre les bornes de -1,5 mmHg à 1,5 mmHg de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %). Les principaux résultats de cette étude, selon l'analyse sur la population en intention de traiter, sont les suivants.

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

Principaux résultats de l'étude de Peace (2015)

Paramètre d'évaluation ^a	Travoprost 0,003 % (Izba ^{MC}) (n = 442)	Travoprost 0,004 % (n = 418)
2 SEMAINES	(n = 442)	(n = 416)
Mesure de la PIO ^b 8 h	19,4	19,5
10 h	18,6	18,6
16 h	18,0	18,3
PIO < 18 mmHg ^c	33 %	37 %
Réduction de la PIO de ≥ 30 % ^d	50 %	47 %
6 SEMAINES	(n = 440)	(n = 413)
Mesure de la PIO ^b 8 h	19,3 ^e	19,3
10 h	18,5	18,6
16 h	18,0	18,1
PIO < 18 mmHg ^c	39 % ^e	38 %
Réduction de la PIO de ≥ 30 % ^d	53 % ^e	52 %
3 MOIS	(n = 432)	(n = 408)
Mesure de la PIO ^b 8 h	19,2	19,3
10 h	18,3	18,6
16 h	18,0 ^f	18,0
PIO < 18 mmHg ^c	39 %	38 %
Réduction de la PIO de ≥ 30 % ^d	54 %	54 %

PIO Pression intraoculaire.

a Analyse statistique portant sur la population en intention de traiter (ITT). Les valeurs manquantes n'étaient pas remplacées.

b Moyenne de deux mesures consécutives, calculée selon la méthode des moindres carrés.

c Proportion de patients ayant atteint cet objectif à la mesure de 8 h.

d Proportion de patients ayant atteint cet objectif par rapport aux valeurs initiales, à la mesure de 8 h.

e n = 439.

f n = 431.

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

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique pour laquelle on ne décèle aucun biais confondant.
- La population est représentative de la clientèle traitée pour cette indication au Québec et l'analyse des caractéristiques initiales des patients de chaque groupe montre que leur répartition est adéquate.
- Il aurait été souhaitable d'obtenir des mesures sur 24 heures afin de démontrer que l'effet hypotenseur des traitements se maintient entre les administrations. Toutefois, il est admis que la PIO est généralement plus élevée le matin qu'en après-midi. De plus, l'efficacité maximale des traitements est attendue deux heures après leur administration (Webers 2008). Ainsi, l'horaire choisi par les auteurs de cette étude constitue un compromis acceptable, car il permet de saisir les valeurs minimales et maximales de PIO pour une journée.
- Puisqu'il s'agit d'une étude d'équivalence, il aurait été préférable que l'analyse du paramètre d'évaluation principal porte sur la population per protocole.
- Le traitement comparateur est jugé adéquat.

Les résultats montrent que la différence d'efficacité entre les traitements, pour les trois mesures quotidiennes de chaque visite médicale, varie de -0,3 mmHg à 0 mmHg avec des intervalles de confiance allant de -0,7 mmHg à 0,4 mmHg. Izba^{MC} est équivalent au travoprost à 0,004 % puisque le résultat pour chacune des mesures se situe entre les bornes prédéterminées. Des résultats semblables ont été obtenus avec une analyse complémentaire *per protocole*, avec des

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

intervalles de confiance allant de -0,8 mmHg à 0,4 mmHg (HAS, 2015). Par ailleurs, la proportion de patients chez lesquels on observe, à 8 heures, une PIO inférieure à 18 mmHg ou une réduction de 30 % ou plus comparativement aux valeurs initiales, est numériquement semblable dans chacun des groupes. C'est le cas à chaque visite médicale ainsi qu'aux mesures de 10 heures et de 16 heures.

Les profils d'effets indésirables de chaque groupe sont comparables. La proportion de patients chez qui l'on rapporte au moins un effet indésirable est de 30 % pour le groupe recevant Izba^{MC} et de 32 % pour le groupe recevant le travoprost à 0,004 %. Les effets indésirables associés au traitement les plus souvent rapportés sont, notamment, l'hyperémie oculaire et l'hyperémie conjonctive. Les traitements semblent avoir été bien tolérés puisqu'environ 98 % et 97 % des patients des groupes Izba^{MC} et travoprost à 0,004 % ont terminé l'étude. En somme, tout porte à croire que l'utilisation d'un nouvel agent de conservation n'a pas altéré le profil d'innocuité.

Besoin de santé

Une autre préparation de travoprost, à la teneur de 0,004 % et contenant un agent de conservation différent, figure sur les listes des médicaments pour le traitement de cette condition. L'ajout d'Izba^{MC} ne comblerait pas un besoin de santé, mais pourrait représenter une option thérapeutique supplémentaire.

En conclusion, les résultats d'une étude clinique montrent qu'Izba^{MC} est aussi efficace que le travoprost à la teneur de 0,004 % pour réduire la PIO. L'utilisation d'une concentration réduite de travoprost, ainsi que d'un agent de conservation différent, n'a pas modifié l'efficacité et l'innocuité du principe actif.

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

Le prix de vente garanti d'une bouteille de 5 ml d'Izba^{MC} est de 20 \$. À raison d'une goutte, une fois par jour par œil affecté, le coût de traitement mensuel est de 20 \$ pour un œil ou pour deux. Il est supérieur à celui du travoprost à la teneur de 0,004 %, qui est de 9,85 \$ pour un œil et de 19,70 \$ pour les deux yeux. Tous ces coûts sont basés sur une durée de conservation de 30 jours.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée de minimisation des coûts est évaluée, basée sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires d'Izba^{MC} et du travoprost à la teneur de 0,004 % chez les sujets atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Cette analyse porte sur un horizon temporel d'un an et, au regard du coût de traitement, prend en compte le coût des médicaments, des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

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

Analyse de minimisation des coûts comparant Izba^{MC} au travoprost à la teneur de 0,004 % pour la réduction de la PIO chez des sujets atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire

	Fabricant	INESSS ^a
	Coût de traitement annuel	Coût de traitement annuel
Izba ^{MC}	■ \$	241,56 \$
Travoprost à 0,004 %	■ \$ à ■ \$ ^b	236,40 \$ ^c

PIO : pression intraoculaire.

- a Une durée de conservation de 30 jours, telle que celle recommandée par l'Ordre des pharmaciens du Québec (Norme 89.01), est utilisée pour le calcul du coût.
- b Le coût de traitement varie en fonction du format (2,5 ml et 5 ml) ainsi que du prix de vente garanti retenu, à savoir celui de l'innovateur et celui des versions génériques.
- c Le coût résulte de l'application de la méthode du prix le plus bas.

L'INESSS considère que l'analyse de minimisation des coûts et le choix des comparateurs sont adéquats. Cependant, en raison de l'application de la méthode du prix le plus bas, il en ressort plutôt que le coût annuel des médicaments avec Izba^{MC} est plus élevé que celui de travoprost à la teneur de 0,004 %. Ainsi, Izba^{MC} ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire présenté par le fabricant est basé sur des données de facturation de 2014 à 2016 pour le travoprost à 0,004 %, le bimatoprost à 0,01 % et le latanoprost à 0,005 %. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Aucune expansion de marché n'est prévue à la suite de l'inscription du travoprost à 0,003 %.
- Les parts de marché de ce dernier seraient de ■ %, ■ % et ■ % au cours de chacune des trois premières années.
- Elles proviendraient à ■ % du travoprost à 0,004 %, à ■ % du bimatoprost et à ■ % du latanoprost.

Impact budgétaire net de l'inscription d'Izba^{MC} sur la Liste des médicaments

Scénario ^a		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			■ \$
INESSS	RAMQ	7 768 \$	8 601 \$	9 429 \$	25 798 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^b			23 218 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^c			28 377 \$

- a Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations tiennent compte d'une diminution de 10 % des parts de marché détenues par Izba^{MC}.
- c Les estimations tiennent compte d'une augmentation de 10 % des parts de marché détenues par Izba^{MC}.

L'INESSS a modifié certaines hypothèses émises par le fabricant. Il a réalisé une analyse, à partir des statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} avril 2016 au 31 mars 2017, basée sur les postulats suivants :

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

- Les parts de marché d'Izba^{MC} proviendraient uniquement du travoprost à 0,004 %. Ce changement a un impact considérable sur les estimations.
- La méthode du prix le plus bas est appliquée pour la détermination du coût de traitement du travoprost à la teneur de 0,004 %.
- Le coût des traitements est calculé selon une durée d'utilisation comparable entre les produits.

À la suite de ces modifications, l'INESSS prévoit que l'inscription d'Izba^{MC} pourrait générer des coûts d'environ 26 000 \$ sur le budget de la RAMQ pour les trois prochaines années.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent au ministre de ne pas inscrire Izba^{MC} sur les listes des médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Les résultats d'une étude clinique montrent qu'Izba^{MC} est aussi efficace que le travoprost à la teneur de 0,004 % pour réduire la PIO.
- L'utilisation d'une concentration réduite de travoprost, ainsi que d'un agent de conservation différent n'a pas modifié l'efficacité et l'innocuité du principe actif.
- Sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, le coût annuel de traitement avec Izba^{MC} est supérieur à celui du travoprost à la teneur de 0,004 %.
- Des coûts d'environ 26 000 \$ pourraient être engendrés sur le budget de la RAMQ dans les trois années suivant l'inscription du produit.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Haute autorité de santé (HAS).** IZBA 30 microgrammes/mL, collyre en solution. Avis 22 octobre 2014 (Avis 2 modifié le 22/01/2015). HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. 2015. [En ligne. Page consultée le 11 juillet 2017] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13771_IZBA_Ins_PIS_avis2_CT13771.pdf
- **Peace JH, Ahlberg P, Wagner M, et coll.** Polyquaternium-1-preserved travoprost 0,003 % or benzalkonium chloride-preserved travoprost 0,004 % for glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2015;160(2):266-74.
- **Webers CA, Beckers HJ, Nuijts RM, et coll.** Pharmacological management of primary open angle glaucoma: second-line options and beyond. *Drugs Aging* 2008;25:729-59.

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

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

KEVZARA^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde (PAR)

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Kevzara

Dénomination commune : Sarilumab

Fabricant : SanofiAven

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)

Teneurs : 150 mg/1,14 ml et 200 mg/1,14 ml

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le sarilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie de façon spécifique aux récepteurs de l'interleukine-6 (IL-6). L'IL-6 est une cytokine qui joue un rôle dans les processus inflammatoires de la PAR. Le sarilumab est indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément ou gravement évolutive qui ont eu une réponse inadéquate à un ou plusieurs antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), biologiques ou non biologiques, ou qui ne le ou les ont pas tolérés ». Plusieurs agents figurent sur les listes des médicaments pour le traitement de cette maladie, et ce, à certaines conditions. Parmi ceux-ci figurent le tocilizumab (Actemra^{MC}), autre antagoniste de l'IL-6, et divers inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α), en l'occurrence l'adalimumab (Humira^{MC}), le certolizumab (Cimzia^{MC}), l'étanercept (Enbrel^{MC} et Enbrel^{MC} SureClick^{MC}), le golimumab (Simponi^{MC} et Simponi^{MC} I.V.) et l'infliximab (Inflectra^{MC}). De plus, des agents aux cibles inflammatoires différentes sont également inscrits en médicaments d'exception, soit l'abatacept (Orencia^{MC}), le rituximab (Rituxan^{MC}) et le tofacitinib (Xeljanz^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Kevzara^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études MOBILITY (Genovese 2015), EXTEND (van der Heijde 2016), TARGET (Fleischmann 2017) et MONARCH (Burmester 2017) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée, afin de soutenir l'analyse pharmacoéconomique.

Patients présentant une réponse inadéquate au méthotrexate (MTX)

L'étude MOBILITY est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, d'une durée de 52 semaines. Cette étude a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du sarilumab par rapport à celles du placebo, tous deux en association au MTX, chez

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

1 197 adultes atteints de PAR active de forme modérée ou grave. Les patients devaient présenter notamment au moins 6 articulations enflées et 8 articulations sensibles, malgré la prise de MTX et un niveau de protéine C-réactive supérieur ou égal à 6 mg/l. Les sujets ont reçu 150 mg de sarilumab, 200 mg de sarilumab ou un placebo par voie sous-cutanée, toutes les 2 semaines. À partir de la semaine 16, les sujets qui n'avaient pas obtenu une amélioration d'au moins 20 %, par rapport à la référence quant aux décomptes des articulations sensibles et enflées, pouvaient quitter le groupe dans lequel ils avaient été répartis et recevoir 200 mg de sarilumab en mode ouvert. La comparaison de l'efficacité du sarilumab par rapport à celle du placebo repose sur l'évaluation de 3 coparamètres principaux : la proportion de patients obtenant une réponse ACR20 à la semaine 24 (critère composite de l'American College of Rheumatology, qui signifie l'amélioration de 20 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués), la variation du *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) à la semaine 16 par rapport à la valeur initiale et la progression des dommages structuraux visibles à la radiographie entre le début et la semaine 52 à l'aide du score total de Sharp modifié par van der Heijde (STSm). Les principaux résultats de l'étude, selon une analyse sur la population en intention de traitement, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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

Principaux résultats de l'étude MOBILITY (Genovese 2015)

Paramètre d'évaluation ^a	Sarilumab 150 mg ^b (n = 400)	Sarilumab 200 mg ^b (n = 399)	Placebo ^b (n = 398)
COPARAMÈTRES PRINCIPAUX			
ACR20 ^c à la semaine 24	58 % p = s.s. ^d	66,4 % p = s.s. ^d	33,4 %
HAQ-DI ^e à la semaine 16	-0,52 p = s.s. ^d	-0,55 p = s.s. ^d	-0,29
STSm ^f à la semaine 52	0,90 p = s.s. ^d	0,25 p = s.s. ^d	2,78
PARAMÈTRES SECONDAIRES			
ACR20 ^c à la semaine 52	53,5 % p = s.s. ^d	58,6 % p = s.s. ^d	31,7 %
ACR50 ^c à la semaine 24	37 % p = s.s. ^d	45,6 % p = s.s. ^d	16,6 %
ACR50 ^c à la semaine 52	40 % p = s.s. ^d	42,9 % p = s.s. ^d	18,1 %
DAS28-CRP < 2,6 ^g à la semaine 24	27,8 % p = s.s. ^d	34,1 % p = s.s. ^d	10,1 %
Absence de progression radiologique ^f à la semaine 52	47,8 % p = s.s. ^d	55,6 % p = s.s. ^d	38,7 %

s.s. : statistiquement significatif.

a Tous les résultats sont exprimés en proportion de patients qui ont atteint la réponse visée, à l'exception de la variation du HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) et du STSm (score total de Sharp modifié par van der Heijde).

b En association avec le méthotrexate.

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

d Par rapport au placebo.

e L'HAQ-DI est une mesure de l'incapacité fonctionnelle. Le score varie de 0 à 3, 0 correspondant à l'absence d'incapacité. Le résultat correspond à sa variation moyenne par rapport à sa valeur initiale selon la méthode des moindres carrés.

f Le STSm est une mesure des dommages structuraux. Le résultat correspond à sa variation moyenne par rapport à sa valeur initiale selon la méthode des moindres carrés. L'absence de progression a été définie comme une variation moyenne du STSm ≤ 0 par rapport à sa valeur de base.

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

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

- Cette étude, qui comprend un nombre élevé de patients, est de bonne qualité méthodologique. Sa validité interne est adéquate.
- Le choix des paramètres principaux d'efficacité est approprié; en effet, ceux-ci concernent la symptomatologie, l'aspect fonctionnel et l'effet sur les dommages structuraux.
- Un comparateur actif aurait été souhaitable. Toutefois, son absence est jugée acceptable chez une population présentant une réponse inadéquate au MTX, d'autant plus que le protocole permettait aux patients de cesser le traitement pour lequel ils avaient été répartis à partir de la semaine 16 en cas de manque d'efficacité, pour recevoir 200 mg de sarilumab en mode ouvert.
- L'âge moyen des patients inclus est d'environ 51 ans, la majorité est de sexe féminin (82 %) et le diagnostic de PAR est établi depuis près de 10 ans. Environ 20 % des

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

patients inclus dans l'étude avaient auparavant reçu un ARMM biologique. La population étudiée est représentative de la population qui serait traitée au Québec.

- Au total, 79 % des patients ont terminé les 52 semaines de traitement. Parmi ces derniers, 18 % ont reçu le sarilumab 200 mg en mode ouvert à partir de la semaine 16. Il s'agissait majoritairement de patients provenant du groupe placebo; cela pourrait affecter l'analyse des résultats en faveur du sarilumab, d'autant plus que la majorité des paramètres d'évaluation étaient évalués après la semaine 16.

Les résultats démontrent, qu'en ajout au MTX, le sarilumab 150 mg et 200 mg sont plus efficaces que le placebo pour réduire les signes, les symptômes, l'incapacité fonctionnelle et la progression des dommages structuraux liés à la PAR. L'ampleur de la différence entre les deux doses de sarilumab et le placebo sur ces paramètres est jugée cliniquement importante. De plus, le sarilumab 150 mg et 200 mg se démarque favorablement du placebo pour induire la rémission de la maladie.

Les abandons pour cause d'effets indésirables représentent 12,5 %, 13,9 % et 4,7 % des patients sous sarilumab 150 mg, sarilumab 200 mg et placebo, respectivement. Ceux qui ont le plus souvent mené à une interruption de traitement étaient les infections, la neutropénie et l'augmentation des transaminases. De façon générale, l'incidence et l'intensité des effets indésirables sous sarilumab sont proportionnelles à la dose administrée. Les infections figurent parmi les effets indésirables les plus fréquents; les infections graves sont survenues chez 2,6 %, 4 % et 2,3 % des patients sous sarilumab 150 mg, sarilumab 200 mg et placebo. La neutropénie a été rapportée chez 14,4 % des patients traités avec le sarilumab 200 mg, comparativement à 0,2 % avec le placebo. Les autres anomalies de laboratoire rapportées le plus fréquemment chez les patients recevant le sarilumab incluent la thrombocytopénie ainsi que l'augmentation du taux de transaminases et de lipides.

Maintien de l'efficacité

L'abrégé de van der Heijde rapporte des résultats à trois ans d'une étude de prolongation (EXTEND) portant chez des patients qui ont terminé l'essai MOBILITY et qui poursuivent le sarilumab en mode ouvert à raison de 200 mg une fois toutes les deux semaines, en ajout au MTX. Les principaux résultats indiquent un maintien, sur une période de trois ans, des bénéfices du sarilumab sur le taux de rémission de la maladie, définie par la proportion de patients qui ont atteint un score DAS28-CRP (*Disease Activity Score in 28 joints using C-Reactive Protein*) inférieur à 2,6, de même que sur la variation moyenne du score STSm par rapport à sa valeur initiale.

L'analyse des résultats à long terme est jugée conservatrice, en raison de la méthode d'imputation des non-répondants utilisée. Bien que des données à long terme ne soient pas disponibles sur tous les coparamètres d'évaluation principaux de MOBILITY et malgré le fait que les résultats soient limités par le mode ouvert de l'essai et l'absence d'un groupe contrôle, l'INESSS est d'avis que le maintien de l'effet est démontré de façon satisfaisante.

Patients présentant une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNF α

L'étude TARGET est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, d'une durée de 24 semaines. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du sarilumab à celles d'un placebo, tous deux en association à un ARMM standard, chez 546 adultes atteints de PAR active modérée ou grave, qui présentaient une réponse

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

inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNF α . Les patients ont reçu 150 mg de sarilumab, 200 mg de sarilumab ou un placebo par voie sous-cutanée toutes les deux semaines, en association avec un ARMM standard. À partir de la semaine 12, les sujets qui n'avaient pas obtenu une réponse adéquate pouvaient quitter le groupe dans lequel ils avaient été répartis et recevoir 200 mg de sarilumab en mode ouvert. Les coparamètres d'évaluation principaux sont la proportion de patients obtenant une réponse ACR20 à la semaine 24 et la variation du score HAQ-DI de la semaine 12 par rapport à leur valeur initiale. Les principaux résultats d'efficacité, selon une analyse sur la population en intention de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude TARGET (Fleischmann 2017)

Paramètre d'évaluation ^a	Sarilumab 150 mg ^b (n = 400)	Sarilumab 200 mg ^b (n = 399)	Placebo ^b (n = 398)
COPARAMÈTRES PRINCIPAUX			
ACR20 ^c à la semaine 24	55,8 % p = s.s. ^d	60,9 % p = s.s. ^d	33,7 %
HAQ-DI ^e à la semaine 12	-0,46 p = s.s. ^d	-0,47 p = s.s. ^d	-0,26
PARAMÈTRES SECONDAIRES			
ACR50 ^c à la semaine 24	37 % p = s.s. ^d	40,8 % p = s.s. ^d	18,2 %
DAS28-CRP < 2,6 ^f à la semaine 24	24,9 % p = s.s. ^d	28,8 % p = s.s. ^d	7,2 %

s.s. : statistiquement significatif.

a Tous les résultats sont exprimés en proportion de patients qui ont atteint la réponse visée, à l'exception de la variation de l'HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*).

b En association avec l'un des antirhumatismes modificateurs de la maladie standards suivants : méthotrexate, sulfasalazine, léflunomide, ou hydroxychloroquine.

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

d Par rapport au placebo.

e L'HAQ-DI est une mesure de l'incapacité fonctionnelle. Le score varie de 0 à 3, 0 correspondant à l'absence d'incapacité. Le résultat correspond à sa variation moyenne par rapport à sa valeur initiale selon la méthode des moindres carrés.

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

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La validité interne de l'étude est adéquate.
- Bien qu'une comparaison avec un comparateur actif eût été souhaitable, le devis est tout de même acceptable. Le protocole permettait par ailleurs aux patients de recevoir 200 mg de sarilumab en mode ouvert à partir de la semaine 12, en cas de manque d'efficacité.
- Les patients inclus sont atteints de PAR depuis environ 12 ans et près de 25 % d'entre eux ont reçu plus d'un anti-TNF α , généralement l'adalimumab et l'éta nercept. La principale cause de l'arrêt de l'anti-TNF α était une réponse insatisfaisante (92 %).
- Le choix des paramètres d'efficacité est adéquat.

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

Les résultats indiquent que l'utilisation du sarilumab en ajout à un ARMM standard améliore les signes et symptômes des personnes atteintes de PAR modérée ou grave, qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNF α . Pour ce qui est de l'effet sur l'état fonctionnel à la semaine 12, les deux doses de sarilumab se sont avérées statistiquement supérieures au placebo; cependant, les différences entre les groupes sarilumab et le groupe placebo n'atteignent pas le seuil de signification clinique de 0,22 point au score HAQ-DI. Malgré cela, le fait qu'une plus grande proportion de patients obtient une différence d'au moins 0,22 point avec le sarilumab comparativement au placebo, par rapport aux valeurs initiales, est rassurant. Quant à l'innocuité, le profil d'effets indésirables est similaire à ce qui a été rapporté dans l'essai MOBILITY.

Comparaison avec l'adalimumab

L'étude MONARCH est un essai multicentrique de supériorité, à répartition aléatoire et à double insu, qui vise à comparer l'efficacité et l'innocuité du sarilumab à celles de l'adalimumab, chez 369 patients atteints de PAR évolutive. Ces derniers devaient avoir répondu de façon inadéquate au MTX, ne pas l'avoir toléré ou ne pas y être candidats. De plus, ils devaient n'avoir jamais reçu un ARMM biologique par le passé. Les patients ont été répartis pour recevoir 200 mg de sarilumab ou 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée, toutes les 2 semaines, sur une période de 24 semaines. Le paramètre d'évaluation principal est la variation par rapport à la valeur de base du DAS28-ESR (*Disease Activity Score in 28 joints using Erythrocyte Sedimentation Rate*) à la semaine 24. Les principaux résultats, selon une analyse sur la population en intention de traitement, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Principaux résultats de l'étude MONARCH à la semaine 24 (Burmester 2017)

Paramètre d'évaluation ^a	Sarilumab 200 mg (n = 184)	Adalimumab 40 mg (n = 185)
DAS28-ESR ^b	-3,28 p = s.s.	-2,20
DAS28-ESR < 2,6 ^b	26,6 % p = s.s.	7 %
ACR20 ^c	71,7 % p = s.s.	58,4 %
ACR50 ^c	45,7 % p = s.s.	29,7 %
HAQ-DI ^d	-0,61 p = s.s.	-0,43

s.s. : statistiquement significatif.

- Tous les résultats sont exprimés en proportion de patients qui ont atteint la réponse visée, à l'exception de la variation du score DAS28-ESR (*Disease Activity Score in 28 joints using Erythrocyte Sedimentation Rate*) et de celui de l'HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*).
- Le DAS28-ESR est un index composite calculé à partir de 4 variables : le nombre d'articulations douloureuses, le nombre d'articulations enflées, la vitesse de sédimentation et l'évaluation globale, par le patient, de l'activité de la maladie. Le résultat correspond à sa variation moyenne par rapport à sa valeur initiale selon la méthode des moindres carrés. Un index inférieur à 2,6 est interprété comme étant une maladie en rémission.
- Les réponses ACR20 et ACR50 sont des critères composites de l'American College of Rheumatology. Elles signifient respectivement une amélioration de 20 % et 50 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués.
- L'HAQ-DI est une mesure de l'incapacité fonctionnelle. Le score varie de 0 à 3, 0 correspondant à l'absence d'incapacité. Le résultat correspond à sa variation moyenne par rapport à sa valeur initiale selon la méthode des moindres carrés.

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

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

- Sur le plan méthodologique, la qualité de cette étude est jugée adéquate.
- Environ 45 % des patients inclus ne toléraient pas le MTX alors que 54 % avaient une réponse inadéquate à cet agent. En pratique clinique, la combinaison du MTX avec un agent biologique est privilégiée par rapport à la prise d'un agent biologique seul chez les patients montrant une réponse inadéquate à cet ARMM standard. Or, comme cette étude évalue seulement l'efficacité du sarilumab en monothérapie, la validité externe s'en trouve compromise.
- Près de la moitié des patients recrutés dans l'étude avaient utilisé un seul ARMM standard et aucun n'avait été exposé aux agents biologiques. La population à l'étude est composée de patients dont la maladie n'est pas jugée réfractaire; elle représente donc une faible proportion des patients atteints de PAR au Québec.
- Le choix de l'adalimumab comme comparateur est considéré comme approprié et les paramètres évalués sont pertinents.

Les résultats démontrent la supériorité du sarilumab par rapport à l'adalimumab sur le paramètre principal ainsi que sur la proportion de répondants à l'ACR20 et ACR50. Cependant, la différence entre les groupes quant à l'effet sur l'état fonctionnel n'atteint pas le seuil de signification clinique de 0,22 point et des données à plus long terme ne sont pas disponibles. Bien que la supériorité du sarilumab par rapport à l'adalimumab ait été démontrée chez cette population, cette conclusion ne peut pas être extrapolée à l'ensemble des patients atteints de PAR.

En ce qui concerne l'innocuité, l'incidence d'effets indésirables et le taux de discontinuation qui y sont reliés sont similaires entre les groupes adalimumab et sarilumab. La neutropénie est cependant survenue plus fréquemment avec le sarilumab (13,6 % contre 0,5 %).

Comparaison avec d'autres agents

La méta-analyse en réseau non publiée soumise a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du sarilumab à celles des agents utilisés pour le traitement de la PAR. Les comparateurs incluent, entre autres, les différents anti-TNF α et le tocilizumab, qu'ils soient associés ou non à un ARMM standard. Les paramètres d'efficacité analysés incluent notamment l'atteinte des réponses ACR20 et la variation du score de l'HAQ-DI.

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

- La méthode d'analyse préconisée, fondée sur une approche bayésienne avec un modèle à effet aléatoire et un modèle à effet fixe, est jugée adéquate.
- La stratégie de recherche est détaillée et les principales caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse, telles que la méthodologie et la démographie des patients, sont présentées.
- Les paramètres d'efficacité choisis sont pertinents.
- Plusieurs sources d'hétérogénéité pouvant influencer la validité interne de la méta-analyse ont été relevées. Des différences entre les études quant aux caractéristiques de base des populations ont été observées, par exemple en ce qui concerne la durée de la maladie, l'atteinte fonctionnelle et la présence du facteur rhumatoïde. De plus, les études incluses ont été effectuées sur une période de plus de 20 ans; ainsi, les populations de patients n'étaient pas comparables en termes d'exposition aux ARMM conventionnels et aux traitements biologiques. En ce qui a trait aux sources d'hétérogénéité

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

méthodologiques, les méthodes d'imputations des données et l'utilisation d'un traitement de secours variaient entre les études.

Les résultats de cette méta-analyse, qui ont été présentés selon différentes méthodes d'analyses statistiques, indiquent que le sarilumab a un profil d'efficacité et d'innocuité globalement similaire à celui des différents agents inclus dans l'analyse. Cependant, en raison des lacunes relevées, l'INESSS estime que les conclusions qui en découlent sont trop empreintes d'incertitude pour permettre de statuer sur l'efficacité comparative entre le sarilumab et d'autres agents pour le traitement de la PAR.

Besoin de santé

L'usage d'ARMM standards et biologiques permet d'améliorer les signes, les symptômes et l'état fonctionnel, en plus de ralentir la progression des dommages structuraux liés à la PAR. En accord avec les lignes directrices de la Société canadienne de rhumatologie en vigueur (Bykerk 2012), les anti-TNF α sont généralement les traitements biologiques de première intention pour les patients dont la réponse à au moins deux ARMM standards est inadéquate. Lorsque les patients ne répondent pas aux anti-TNF α ou cessent d'y répondre avec le temps, un agent biologique doté d'un autre mécanisme d'action peut être employé. Il existe actuellement différentes options de traitements, autres que les anti-TNF α , inscrites aux listes pour la PAR. Ces choix facilitent l'individualisation du traitement puisqu'ils se distinguent, entre autres, par leur mécanisme d'action, leur voie d'administration (sous-cutanée, perfusion intraveineuse ou orale) de même que leur fréquence de prise (quotidienne ou mensuelle, par exemple). À ces égards, le sarilumab ne se distingue pas des autres options de traitement actuellement disponibles. En effet, son mécanisme d'action est le même que le tocilizumab et sa voie ainsi que sa fréquence d'administration sont comparables à d'autres agents. Dans ce contexte, le sarilumab pourrait être un choix supplémentaire envisageable; cependant, il ne comble pas de besoin de santé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le sarilumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la PAR modérée ou grave.

Motifs de la position unanime

- Le sarilumab, en association avec le MTX, est plus efficace que le placebo pour réduire les signes, les symptômes, l'incapacité fonctionnelle et la progression des dommages structuraux visibles à la radiographie. De plus, ces bénéfices cliniques se sont maintenus sur une période allant jusqu'à trois ans.
- Le sarilumab, en association avec un ARMM standard, est plus efficace que le placebo pour réduire les signes et les symptômes liés à la PAR chez des patients ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNF α .
- Bien que la supériorité du sarilumab par rapport à l'adalimumab ait été démontrée lorsqu'il est administré en monothérapie chez des patients n'ayant jamais reçu d'agents biologiques, cette conclusion ne peut pas être extrapolée à l'ensemble des patients atteints de PAR.
- Comparativement au placebo et à l'adalimumab, une plus grande incidence de neutropénie est rapportée avec le sarilumab.

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

- Il existe actuellement différentes options de traitements déjà inscrites sur les listes pour le traitement de la PAR, notamment un autre agent ayant le même mécanisme d'action que le sarilumab. Ce dernier ne comble donc pas de besoin de santé.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie de sarilumab est de 700 \$ pour les teneurs de 150 mg et de 200 mg. En considérant une administration toutes les deux semaines, son coût annuel de traitement est de 18 200 \$. Au cours de la première année de traitement, il est inférieur à celui de l'abatacept, de l'adalimumab, du certolizumab et de l'éta nercept (18 307 \$ à 37 140 \$), mais supérieur à celui du golimumab, du tofacitinib et du tocilizumab administré par voie intraveineuse (8 154 \$ à 17 364 \$). Par ailleurs, il se situe à l'intérieur de l'intervalle de coûts du tocilizumab administré par voie sous-cutanée et de l'infliximab (9 230 \$ à 18 800 \$), lesquels varient selon la fréquence d'administration ou la dose, respectivement. À la deuxième année de traitement, la majorité des constats s'appliquent de nouveau; toutefois, le coût annuel de traitement avec le sarilumab devient supérieur à celui de l'abatacept, du certolizumab et de l'infliximab.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est soumise par le fabricant. Le coût de traitement du sarilumab est comparé à celui des agents inscrits sur les listes et utilisés pour le traitement de la PAR. Toutefois, l'INESSS est d'avis que cette analyse ne permet pas d'évaluer adéquatement l'efficacité du sarilumab. En effet, l'hypothèse de similarité d'efficacité et d'innocuité entre celui-ci et les autres agents repose sur la méta-analyse en réseau, laquelle n'est pas retenue en raison des lacunes méthodologiques trop importantes.

Selon l'INESSS, malgré les limites que cela comporte, la mise en parallèle des données cliniques du sarilumab et du tocilizumab suggère qu'ils auraient une efficacité et une innocuité comparables. Sur cette base, il juge que l'analyse de minimisation des coûts comparant ces deux produits ayant le même mécanisme d'action constitue un devis adéquat.

Analyse de minimisation des coûts comparant le sarilumab au tocilizumab pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (INESSS)

	Coût annuel moyen de traitement ^a	Coût de traitement moyen pondéré
Sarilumab	18 200 \$	s.o.
Tocilizumab IV	12 948 \$ ^b	13 517 \$ ^b
Tocilizumab SC	15 110 \$ ^b	

IV : intraveineux; SC : sous-cutané; s.o. : sans objet.

- Coût annuel moyen établi selon les posologies recommandées pour un patient de 70 kg. Il inclut le coût des médicaments selon le prix de la *Liste des médicaments* de février 2017 ou le prix soumis par le fabricant. Ce coût est obtenu en effectuant une moyenne annuelle sur un horizon de trois ans. Les pertes en médicaments sont considérées.
- Coût de traitement calculé selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2016 au 31 mars 2017.

Il ressort de l'analyse de minimisation des coûts que le coût annuel de traitement avec le sarilumab (18 200 \$) est supérieur au coût moyen pondéré du tocilizumab (13 517 \$), calculé à partir des données de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} avril 2016 au 31 mars 2017. Ainsi, le sarilumab ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur les données de facturation des agents utilisés pour le traitement de la PAR. Dans cette analyse, il est supposé que :

- les parts de marché du sarilumab seraient de ■ %, ■ % et ■ % au cours des trois premières années suivant son inscription.
- ces parts de marché proviendraient de l'ensemble des agents utilisés pour le traitement de la PAR, ■.

Impact budgétaire de l'inscription de Kevzara^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Nombre d'ordonnances	■	■	■	■
INESSS	RAMQ	1 799 007 \$	4 690 023 \$	6 857 869 \$	13 346 899 \$
	Nombre de personnes	99	258	377	377 ^b
IMPACT NET					
Fabricant ^a	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS ^c	RAMQ	24 612 \$	83 433 \$	145 695 \$	253 740 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d			228 366 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e			279 114 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Notons qu'une personne n'est comptabilisée qu'une seule fois même si elle est traitée pendant plus d'une année.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations tiennent compte d'une diminution de 10 % des parts de marché du sarilumab.
e Les estimations tiennent compte d'une augmentation de 10 % des parts de marché du sarilumab, ce qui correspond aux valeurs retenues par le fabricant.

Selon l'INESSS, la majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Cependant, les éléments suivants ont été modifiés :

- **Comparateurs :** Remicade^{MC} n'est plus remboursé pour le traitement de la PAR chez les nouveaux patients ou chez ceux requérant un changement de traitement; il n'est donc pas considéré dans l'analyse. Ce changement a un impact considérable, transformant les économies en coûts.
- **Parts de marché :** le sarilumab serait utilisé dans des proportions moindres que celles estimées par le fabricant. Celles-ci ont donc été diminuées de 10 %, ce qui réduit les coûts estimés.
- **Coût annuel de traitement :** pour l'adalimumab, l'infliximab et le tocilizumab, en raison de la possibilité d'augmenter la fréquence d'administration ou la dose, le coût a été calculé à partir des données de facturation de la RAMQ sur la période du 1^{er} avril 2016 au 31 mars 2017. Cette modification augmente les coûts estimés.

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

À la suite de ces modifications, l'INESSS prévoit que l'inscription du sarilumab pourrait générer des coûts de 253 740 \$ sur le budget de la RAMQ dans les trois prochaines années. Ces coûts pourraient varier de 228 366 \$ à 279 114 \$ selon les parts de marché considérées.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire le sarilumab sur les listes des médicaments, pour le traitement de la PAR modérée ou grave.

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

Motifs de la position unanime

- Le sarilumab a démontré une meilleure efficacité, comparativement au placebo, pour réduire les symptômes, l'atteinte fonctionnelle de même que la progression des dommages structuraux visibles à la radiographie.
- Le maintien de ces bénéfices à long terme est démontré.
- L'incidence de neutropénie est significativement plus élevée chez les patients recevant le sarilumab, comparativement à l'adalimumab.
- Étant donné la disponibilité de plusieurs autres médicaments, cet agent ne comble pas de besoin de santé et représente tout au plus une option de traitement additionnelle.
- L'analyse de minimisation des coûts montre que le sarilumab n'est pas efficient, comparativement au tocilizumab.
- L'inscription du sarilumab sur la *Liste des médicaments* entraînerait des coûts de l'ordre de 253 740 \$ au cours des trois prochaines années.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Burmester GR, Lin Y, Patel R, et coll.** Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):840-7.
- **Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et coll.** Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol.* 2012 Aug;39(8):1559-82.
- **Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, et coll.** Sarilumab and non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active RA and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):277-90.
- **Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, et coll.** Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1424-37.
- **Van der Heijde D, van Adelsberg J, van Hoogstraten H et coll.** Clinical and Radiographic Outcomes After 3 Years of Sarilumab in Patients With Rheumatoid Arthritis. Abrégé soumis au congrès annuel 2016 de l'American College of Rheumatology, 11-16 novembre 2016, Washington.

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

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

METOJECT^{MC} SOUS-CUTANÉE – Psoriasis en plaques, arthrite psoriasique et polyarthrite rhumatoïde

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Metoject Sous-cutanée

Dénomination commune : Méthotrexate

Fabricant : Medexus

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)

Teneurs : 17,5 mg/0,35 ml, 20 mg/0,40 ml, 22,5 mg/0,45 ml et 25 mg/0,50 ml

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Metoject^{MC} Sous-cutanée sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques, de l'arthrite psoriasique et de la polyarthrite rhumatoïde (PAR).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Metoject^{MC} Sous-cutanée est une solution pour injection de méthotrexate à une concentration de 50 mg/ml, présentée en seringue préremplie à usage unique. Le méthotrexate est un antagoniste de la synthèse des folates indiqué notamment pour « le traitement du psoriasis grave invalidant, de l'arthrite psoriasique et de la polyarthrite rhumatoïde sévère invalidante ». Les formulations injectables de méthotrexate actuellement inscrites sur les listes incluent des seringues préremplies à une concentration de 25 mg/ml, pour lesquelles diverses teneurs sont disponibles, de même que des fioles à une concentration de 10 mg/ml et de 25 mg/ml. Il s'agit de la première évaluation de Metoject^{MC} Sous-cutanée par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du méthotrexate administré par voie parentérale aux concentrations de 10 mg/ml et de 25 mg/ml a déjà été reconnue par l'INESSS pour les indications demandées.

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique de Metoject^{MC} Sous-cutanée, l'INESSS s'est penché sur l'analyse de données de biodisponibilité non publiées, présentée dans le rapport des réviseurs de Santé Canada. Parmi ces données, un essai comparant la biodisponibilité d'une même dose de méthotrexate lorsqu'elle est administrée par voie sous-cutanée à partir d'une solution de 10 mg/ml, par rapport à une solution de 50 mg/ml, a été retenu. Les résultats obtenus pour l'aire sous la courbe et la concentration plasmatique maximale permettent de conclure à une biodisponibilité comparable entre les produits.

Pertinence des seringues préremplies

Les seringues préremplies présentent plusieurs avantages comparativement à la mise en seringue effectuée en pharmacie, tels la précision de la dose, l'entreposage à la température

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

ambiante et la stabilité à long terme (24 mois). De plus, les seringues de méthotrexate prêtes à l'emploi réduisent les manipulations par les professionnels de la santé impliqués et, de ce fait, les risques de contamination ou d'exposition à cet agent cytotoxique. En effet, la mise en seringue de méthotrexate à partir d'une fiole doit se faire sous une hotte biologique par une personne qualifiée, dans le respect des normes de pratique sur la préparation des produits stériles et dangereux en vigueur (Norme 2014.02 de l'Ordre des pharmaciens du Québec [OPQ 2014]) et en appliquant les recommandations de l'Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS 2008). Ainsi, comparativement à la mise en seringue à partir des fioles, Metoject^{MC} Sous-cutanée procure les mêmes avantages que les seringues préremplies déjà disponibles.

Pertinence des teneurs disponibles

Les quatre teneurs soumises sont adaptées au traitement de l'adulte atteint de psoriasis en plaques, d'arthrite psoriasique ou de PAR. Les diverses teneurs permettent une augmentation progressive des doses. Toutefois, en l'absence de doses plus faibles, en particulier celles de 7,5 mg et de 10 mg normalement recommandées en début de traitement avec le méthotrexate sous-cutané, les produits injectables actuellement inscrits sur les listes devront être utilisés. Par ailleurs, la concentration de 50 mg/ml permet de diminuer le volume à injecter comparativement aux concentrations actuellement disponibles, ce qui pourrait contribuer à réduire la douleur liée à l'injection.

Bien que la concentration de 50 mg/ml soit pertinente, elle n'apporte pas de bénéfice clinique supplémentaire par rapport à celle de 25 mg/ml. Son inscription représenterait, tout au plus, une option additionnelle pour le traitement du psoriasis en plaques, de l'arthrite psoriasique et de la PAR.

En conclusion, l'INESSS est d'avis que les seringues préremplies Metoject^{MC} Sous-cutanée satisfont au critère de la valeur thérapeutique.

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

Le prix de vente garanti de Metoject^{MC} Sous-cutanée à la concentration de 50 mg/ml est de 57,20 \$, 59,80 \$, 62,40 \$ et 65 \$ à la dose de 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg et 25 mg, respectivement. Son coût pour 28 jours de traitement varie de 238 \$ à 269 \$ selon la dose hebdomadaire reçue. Il est plus élevé que celui des seringues préremplies de méthotrexate à des doses variant de 15 mg à 25 mg (43 \$ à 58 \$) et que celui des seringues préparées en pharmacie pour ces mêmes doses (66 \$). Ces coûts incluent ceux des services professionnels du pharmacien et, le cas échéant, les frais de transport.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée, basée sur une efficacité et une innocuité similaires entre Metoject^{MC} Sous-cutanée, le méthotrexate administré par voie parentérale (seringues préremplies ou fioles) et les médicaments biologiques. L'objectif de cette étude est de comparer le coût de traitement de ces différentes options chez les personnes atteintes de psoriasis en plaques, d'arthrite psoriasique ou de PAR n'ayant pas répondu au traitement oral avec le méthotrexate.

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

Analyse de minimisation des coûts comparant Metoject^{MC} Sous-cutanée à différentes options pour le traitement du psoriasis en plaques, de l'arthrite psoriasique et de la polyarthrite rhumatoïde

	Fabricant	INESSS
	Coût de traitement ^a	Coût de traitement
Metoject ^{MC} Sous-cutanée	■ \$	248 \$ ^b
Méthotrexate par voie parentérale ^c	■ \$ à ■ \$	54 \$ ^b à 66 \$ ^d
Médicaments biologiques	■ \$	s.o.

s.o. : sans objet.

a Coût de traitement pour une période d'un an, pondéré selon la réponse ou non au méthotrexate.

b Coût de traitement pour une période de 28 jours, basé sur une administration hebdomadaire de 20 mg. Il inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien.

c Inclus respectivement les seringues préremplies de méthotrexate et les fioles pour les seringues préparées en pharmacie à partir de fioles.

d Ce coût inclut celui du médicament et celui des services professionnels du pharmacien, de 8,96 \$. Il comprend également le tarif unitaire de 6,53 \$ de la préparation d'une première seringue de méthotrexate sous hotte et de 2,81 \$ de celle des subséquentes (3 seringues dans le mois). De plus, des frais d'emballage pour le transport des thérapies parentérales de 5,74 \$ sont ajoutés pour chacun des services bimensuels du médicament pour 75 % des ordonnances. Les quantités restantes de médicaments sont jetées.

L'INESSS est d'avis qu'une analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat pour évaluer l'efficacité de Metoject^{MC} Sous-cutanée. En effet, il juge que l'efficacité et l'innocuité des différentes présentations de solution injectable de méthotrexate sont comparables. Toutefois, l'inclusion des médicaments biologiques parmi les comparateurs n'apparaît pas adéquate puisque l'INESSS n'adhère pas à l'hypothèse selon laquelle le produit à l'étude permettrait de retarder ou d'éviter leur usage.

À la dose hebdomadaire de 20 mg, soit la dose moyenne de méthotrexate selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} avril 2016 au 31 mars 2017, il ressort de l'analyse que le coût de 28 jours de traitement avec Metoject^{MC} Sous-cutanée (248 \$) est plus élevé que celui des seringues préremplies de méthotrexate (54 \$) et des seringues préparées en pharmacie (66 \$). Ainsi, Metoject^{MC} Sous-cutanée ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

La disponibilité d'options supplémentaires de seringues préremplies pourrait permettre de réduire, et peut-être d'éliminer, la distribution de fioles de méthotrexate directement aux patients, pratique qui ne répond pas à la norme 2014.02 de l'OPQ.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur des données de facturation, ainsi que sur différentes hypothèses appuyées par des données non publiées. Il y est supposé que :

- le nombre de patients ne répondant pas au méthotrexate pris par voie orale s'élèverait à ■, ■ et ■ à l'année 1, 2 et 3, respectivement. Parmi ces patients, Metoject^{MC} Sous-cutanée accaparerait ■ % du marché à l'année 1 et ■ % aux années 2 et 3. Les parts de marché proviendraient majoritairement des médicaments biologiques;

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

- le nombre de patients actuellement traités par du méthotrexate administré par voie parentérale serait de ■■■, quelles que soient les années considérées. Parmi ces patients, Metoject^{MC} Sous-cutanée accaparerait ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % du marché à l'année 1, 2 et 3, respectivement. Les parts de marché proviendraient majoritairement des seringues préremplies de méthotrexate;
- la dose hebdomadaire moyenne de Metoject^{MC} Sous-cutanée serait de ■■■ mg.

Impact budgétaire de l'inscription de Metoject^{MC} Sous-cutanée sur la Liste des médicaments pour le traitement des patients atteints de psoriasis en plaques, d'arthrite psoriasique ou de polyarthrite rhumatoïde

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Nombre de personnes	■■■	■■■	■■■	■■■
INESSS	RAMQ	588 848 \$	1 004 985 \$	1 419 039 \$	3 012 872 \$
	Nombre d'ordonnances	2 462	4 201	5 932	12 596
IMPACT NET					
Fabricant ^a	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			■■■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus faibles			■■■ \$
INESSS ^b	RAMQ	502 466 \$	860 867 \$	1 218 859 \$	2 582 192 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			1 936 644 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			3 227 740 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations tiennent compte d'une diminution des parts de marché de 25 %.
- d Les estimations tiennent compte d'une augmentation des parts de marché de 25 %.

L'INESSS a modifié certaines hypothèses émises par le fabricant. Il a réalisé une analyse basée sur les postulats suivants :

- Comparateurs : seules les différentes présentations de solution injectable de méthotrexate, soit les seringues préremplies et les mises en seringue, ont été incluses dans l'analyse. Ce changement a un impact considérable sur les estimations, entraînant des coûts plutôt que des économies.
- Dose hebdomadaire moyenne de Metoject^{MC} Sous-cutanée : une dose de 20 mg a été retenue, car il s'agit de la dose la plus proche de celle, moyenne, utilisée avec les seringues préremplies de méthotrexate, selon les statistiques de facturation de la RAMQ du 1^{er} avril 2016 au 31 mars 2017.
- Parts de marché : Metoject^{MC} Sous-cutanée serait utilisé dans une proportion moindre (atteignant 7,5 % dans le scénario de base à l'année 3) que celle estimée par le fabricant. Cette proportion a été modifiée en analyse de sensibilité.

À la suite de ces modifications, l'INESSS prévoit que l'inscription de Metoject^{MC} Sous-cutanée pourrait générer des coûts d'environ 2,6 M\$ sur le budget de la RAMQ dans les trois prochaines années. Ces coûts pourraient varier de 1,9 M\$ à 3,2 M\$ selon les parts de marché considérées.

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

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent de ne pas inscrire Metoject^{MC} Sous-cutanée. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La valeur thérapeutique du méthotrexate aux teneurs de 10 mg/ml et de 25 mg/ml a déjà été reconnue pour les indications demandées.
- La biodisponibilité d'une même dose de méthotrexate administrée par voie sous-cutanée à partir d'une solution de 10 mg/ml est similaire à celle d'une solution de 50 mg/ml.
- Les seringues préremplies présentent des avantages par rapport à la mise en seringue à partir des fioles, dont la précision de la dose, la facilité d'administration, la stabilité à long terme et la sécurité.
- Malgré l'absence de faibles teneurs, normalement recommandées en début de traitement par voie sous-cutanée, celles soumises sont adaptées au traitement de l'adulte atteint de psoriasis en plaques, d'arthrite psoriasique ou de PAR.
- L'usage d'une solution de méthotrexate à une concentration plus élevée permet de réduire le volume à injecter, ce qui pourrait se traduire par une diminution de la douleur liée à l'injection.
- Avec une efficacité et une innocuité jugées équivalentes, et un coût de traitement plus élevé que ses comparateurs, Metoject^{MC} Sous-cutanée n'est pas considéré comme efficient.
- Son inscription générerait des coûts au budget de la RAMQ estimés à 2,6 M\$ dans les trois prochaines années.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ).** Préparation de produits stériles dangereux en pharmacie – Norme 2014.02. Québec, Canada; 2014. Consulté en ligne : www.opq.org/doc/media/1847_38_fr-ca_0_norme_2014_02.pdf
- **Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS).** Guide de prévention – Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. Québec, Canada. Consulté en ligne : www.asstsas.qc.ca/sites/default/files/publications/documents/Guides_Broch_Depl/GP65_medicaments_dangereux.pdf

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

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

VIDEXTRA^{MC} – Traitement de la déficience grave en vitamine D

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Vidextra

Dénomination commune : Cholécalficérol

Fabricant : Orimed

Forme : Capsule

Teneur : 50 000 UI

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Vidextra^{MC} à la teneur de 50 000 UI sur les listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Vidextra^{MC} est une présentation de cholécalficérol sous forme de capsules. La teneur de 50 000 unités internationales (UI) de ce produit est indiquée chez les patients ayant une déficience en vitamine D, spécifiquement chez ceux atteints de rachitisme et d'hypoparathyroïdie. Une déficience en vitamine D entraîne une malabsorption digestive du calcium dont les concentrations plasmatiques s'abaissent, ce qui provoque une relâche compensatoire de parathormone. Celle-ci est responsable d'une mobilisation calcique des os et, par conséquent, d'une réduction de la densité minérale osseuse. Chez l'enfant, le rachitisme est la manifestation la plus commune d'une déficience en vitamine D alors que chez l'adulte, celle-ci se traduit principalement par un risque accru de fractures ostéoporotiques, par des chutes et par de l'ostéomalacie. Plusieurs préparations de vitamine D présentées sous diverses formes et teneurs sont actuellement inscrites sur les listes des médicaments, dont le cholécalficérol à la teneur de 10 000 UI et l'ergocalficérol à la teneur de 50 000 UI. Il s'agit de la première évaluation de Vidextra^{MC} à la teneur de 50 000 UI par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a déjà reconnu la valeur thérapeutique de la teneur de 50 000 UI de cholécalficérol pour le traitement de la déficience grave en vitamine D lors d'évaluations antérieures (INESSS 2012). Cette reconnaissance a été principalement basée sur les lignes directrices de traitement de la déficience en vitamine D de différents organismes canadiens et internationaux comme Ostéoporose Canada (Hanley 2010) et Endocrine Society (Holick 2011).

Différentes recommandations existent concernant la dose et la posologie à privilégier chez les patients qui ont une déficience en vitamine D. En effet, les patients présentant une déficience grave, par exemple ceux atteints de rachitisme ou d'ostéomalacie, peuvent nécessiter des doses de vitamine D aussi élevées que 50 000 UI une fois par jour pendant deux à quatre semaines, suivies de doses d'entretien inférieures (Hanley). Selon l'Endocrine Society (Holick),

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

une déficience en vitamine D chez l'adulte doit être traitée par une prise hebdomadaire de 50 000 UI de vitamine D pendant 8 semaines ou par une prise quotidienne de 6 000 UI de vitamine D2 ou D3, jusqu'à l'obtention d'une concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D supérieure à 75 nmol/l. Par la suite, une dose d'entretien de 1 500 UI à 2 000 UI est recommandée. Des doses supérieures ou égales à 2 000 UI par jour peuvent être nécessaires, mais requièrent la surveillance de la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D (Hanley). Bien qu'il y ait certaines évidences indiquant que les niveaux sériques augmenteraient davantage avec une même dose de cholécalférol qu'avec l'ergocalciférol aux mêmes doses (Hammami 2017, Heaney 2011), la signification clinique de cette différence reste à démontrer. Il est donc considéré que ces deux présentations de vitamine D ont une efficacité et une innocuité similaires.

En ce qui concerne l'usage de vitamine D pour la prévention de l'ostéoporose, les lignes directrices recommandent une supplémentation quotidienne variant de 400 UI à 2 000 UI par jour (Papaioannou 2010). L'administration d'une dose de 50 000 UI une fois par mois pourrait être envisagée comme substitut à l'emploi d'une dose quotidienne ou hebdomadaire, en fonction de la préférence des patients; bien que certains cliniciens privilégieraient cet usage, d'autres se préoccupent de l'innocuité de cette pratique, particulièrement des risques d'hypercalcémie et d'hypercalciurie advenant une utilisation inappropriée. Ainsi, la place d'une teneur de 50 000 UI de cholécalférol pour cet emploi est mal définie. En effet, une revue de la documentation scientifique sur le sujet et la consultation d'experts dans le domaine n'ont pas permis de confirmer cette hypothèse.

Besoin de santé

De hautes doses de vitamine D sont recommandées pour traiter des déficiences modérées à graves en vitamine D, comme le rachitisme et l'hypoparathyroïdie. Actuellement, l'ergocalciférol à la teneur de 50 000 UI peut être utilisé chez ces patients et la disponibilité d'une teneur de 50 000 UI de cholécalférol constituerait une option additionnelle pour ces patients. Par conséquent, son inscription ne comblerait pas un besoin de santé important.

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

Le prix de vente garanti d'une capsule de cholécalférol à la teneur de 50 000 UI est de 0,30 \$. Son coût de traitement de la déficience grave en vitamine D, à raison d'une capsule par jour pendant quatre semaines puis d'une capsule par mois, est de 9,00 \$ le premier mois et de 1,20 \$ pour les suivants. Il est supérieur à celui de l'ergocalciférol à la teneur de 50 000 UI, soit respectivement de 5,96 \$ et 0,79 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse non publiée de minimisation des coûts. Elle se base sur une hypothèse d'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre la prise mensuelle d'une capsule de 50 000 UI de cholécalférol et la prise hebdomadaire d'une capsule de 10 000 UI de cholécalférol. Cette analyse montre que le coût de traitement avec la capsule de 50 000 UI est [REDACTED] à celui des capsules de 10 000 UI.

Selon l'INESSS, le comparateur pertinent pour le traitement d'une déficience grave en vitamine D est l'ergocalciférol à la teneur de 50 000 UI, car il est le seul avec cette indication reconnue par Santé Canada. En raison de l'absence d'une démonstration d'efficacité incrémentale du cholécalférol comparativement à l'ergocalciférol, tous deux à la teneur de 50 000 UI, une analyse de minimisation des coûts est réalisée par l'INESSS. Il ressort de cette

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

dernière que le coût de traitement avec 50 000 UI de cholécalciférol est supérieur de 3,04 \$ pour le premier mois et 0,49 \$ pour les suivants. Pour cette raison, Vidextra^{MC} ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire basée sur les ordonnances de cholécalciférol est soumise par le fabricant. Il est supposé que ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % des parts de marché des capsules de 10 000 UI de cholécalciférol seraient obtenues par celles à la teneur de 50 000 UI au cours des trois premières années suivant son inscription.

Impact budgétaire de l'inscription de Vidextra^{MC} sur la Liste des médicaments

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Nombre d'unités	■■■	■■■	■■■	■■■
INESSS	RAMQ	6 783 \$	13 514 \$	20 194 \$	40 491 \$
	Nombre d'unités	22 610	45 048	67 313	134 971
IMPACT NET^b					
Fabricant	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			■■■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus faibles			■■■ \$
INESSS	RAMQ	2 442 \$	4 865 \$	7 269 \$	14 576 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			7 288 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			43 709 \$

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

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

c Les estimations sont réalisées en considérant que le cholécalciférol à la teneur de 50 000 UI récupérerait sur les trois prochaines années 2,5 %, 5 % et 7,5 % des parts de marché de l'ergocalciférol dosé à 50 000 UI.

d Les estimations sont réalisées en considérant que le cholécalciférol à la teneur de 50 000 UI récupérerait sur les trois prochaines années 10 %, 30 % et 50 % des parts de marché de l'ergocalciférol dosé à 50 000 UI.

L'INESSS est d'avis que le transfert des parts de marché pour le traitement de la déficience grave en vitamine D proviendrait des capsules de 50 000 UI d'ergocalciférol. Cette modification a un effet considérable sur les coûts estimés. Selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période s'échelonnant du 1^{er} janvier 2016 au 1^{er} janvier 2017, 4 939 personnes se sont vues remboursées des capsules de 50 000 UI d'ergocalciférol. Sur cette base, des coûts supplémentaires d'environ 15 000 \$ sont estimés pour le budget de la RAMQ suivant l'inscription de Vidextra^{MC}. Notons toutefois que des économies supérieures à 1 million de dollars seraient anticipées si Vidextra^{MC} était utilisé pour d'autres usages non reconnus par Santé Canada.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent de ne pas inscrire Vidextra^{MC} à la teneur de 50 000 UI sur les listes des médicaments. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

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

- La teneur de 50 000 UI de cholécalciférol est pertinente pour le traitement de la déficience grave en vitamine D.
- L'efficacité du cholécalciférol est jugée semblable à celle de l'ergocalciférol.
- Le coût de traitement avec la teneur de 50 000 UI de cholécalciférol est supérieur à celui de 50 000 UI d'ergocalciférol.
- L'inscription de ce produit engendrerait des dépenses supplémentaires d'environ 15 000 \$ dans les trois prochaines années suivant son inscription.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hammami MM, Yusuf A.** Differential effects of vitamin D2 and D3 supplements on 25-hydroxyvitamin D level are dose, sex, and time dependent: a randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord* 2017;17(1):12.
- **Hanley DA, Cranney A, Jones G, et coll.** Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ* 2010;182(12):E610-8.
- **Heaney RP, Recker RR, Grote J et coll.** Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(3):E447-52.
- **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et coll.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Pharma-D^{MC} – Supplément de vitamine D. Québec, Qc : INESSS; Février 2012. Disponible à https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2012/pharma-d_2012_02.pdf
- **Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et coll.** 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;182(17):1864-73.

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

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

4 AVIS AVEC CONDITIONS

KUVAN^{MC} – Phénylcétonurie

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Kuvan

Dénomination commune : Saproptérine (dichlorhydrate de)

Fabricant : BioMarin

Forme : Comprimé

Teneur : 100 mg

Avis de refus de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas modifier l'indication reconnue pour Kuvan^{MC} sur les listes des médicaments, à moins que les conditions suivantes soient respectées. Le cas échéant, l'indication reconnue pour le paiement suivante est proposée.

Conditions

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre acceptable le rapport entre son coût et son efficacité.
- Mise en place de centres désignés pour le traitement de la phénylcétonurie, afin de permettre l'optimisation de la prise en charge globale des patients atteints de cette maladie et la documentation des données cliniques des patients recevant la saproptérine, quant aux fonctions neurocognitives et exécutives.

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ en association avec un régime alimentaire restreint en phénylalanine, pour le traitement des patients atteints de phénylcétonurie dont la concentration plasmatique de phénylalanine est supérieure à 360 µmol/l malgré une diète restrictive.

L'autorisation initiale est accordée pour une durée maximale de 6 mois.

Lors de la première demande de poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'une réponse à la saproptérine, définie par une diminution moyenne de la concentration plasmatique de phénylalanine d'au moins 30 % ou par l'atteinte d'une concentration plasmatique de phénylalanine inférieure à 360 µmol/l.

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit le maintien de la réduction de la concentration plasmatique en phénylalanine ou l'amélioration des symptômes

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

neurocognitifs. Les autorisations subséquentes sont d'une durée maximale de 12 mois, à l'exception des femmes atteintes de phénylcétonurie qui désirent procréer, pour qui l'autorisation sera accordée pour la période pendant laquelle elles tentent de concevoir, et ce, jusqu'à la fin de la grossesse.

À l'intention du public

La phénylcétonurie (PCU) est une maladie génétique rare qui est diagnostiquée chez 1 enfant sur 12 000 ou 15 000 naissances chaque année au Canada. Cette maladie fait l'objet d'un dépistage néonatal systématique au Québec. Elle cause une accumulation de phénylalanine (Phe) dans l'organisme, qui est toxique pour le cerveau. La PCU peut ainsi affecter le développement intellectuel des enfants, et, plus tard, entraîner des problèmes psychiatriques et comportementaux ainsi que des difficultés à fonctionner normalement (planification, organisation, contrôle des émotions, mémoire, etc.).

Kuvan^{MC} contient de la saproptérine, molécule qui stimule l'activité de l'enzyme responsable de la transformation de la Phe en tyrosine.

La prise en charge actuelle repose sur un régime strict, pauvre en Phe. Une prise en charge précoce et continue permet habituellement aux patients d'avoir des capacités intellectuelles dans la moyenne. Toutefois, l'adhésion au régime alimentaire strict et, donc, la capacité à contrôler les concentrations sanguines de Phe se complexifient au fil du temps. Certains patients reçoivent Kuvan^{MC} grâce à la mesure du patient d'exception.

L'efficacité de Kuvan^{MC} a été reconnue antérieurement, car il permet de réduire les concentrations sanguines de Phe et d'augmenter légèrement la quantité de protéines naturelles dans l'alimentation. Aucune donnée ne permettait de connaître son effet sur les fonctions neurologiques et intellectuelles, le bilan alimentaire ou la qualité de vie. Toutefois, considérant la rareté de la maladie ainsi que le lien évident entre les concentrations sanguines élevées de Phe et les effets neurologiques avait été jugé suffisant pour soutenir l'efficacité de la saproptérine.

De nouvelles données tendent à démontrer que la saproptérine est également efficace chez les enfants de 4 ans ou moins.

Le coût de traitement de Kuvan^{MC} pour les patients atteints de PCU est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est très élevé lorsqu'il est comparé à une diète pauvre en Phe. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des trois prochaines années, l'inscription de Kuvan^{MC} entraînerait des dépenses d'environ 4,2 M\$ pour le système de santé, pour traiter 24 patients.

L'INESSS est sensible au contexte particulier de l'évaluation de médicaments pour le traitement de maladies rares. Cependant, comme les ressources sont limitées, il doit émettre des recommandations pour que celles-ci soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le prix de Kuvan^{MC} est très élevé, l'INESSS juge plus responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La saproptérine est une formulation de synthèse de la tétrahydrobioptérine, l'un des cofacteurs de l'enzyme phénylalanine hydroxylase. Chez les personnes atteintes de PCU, l'activité de cette enzyme est inexistante ou déficiente, ce qui empêche ou limite la transformation de la phénylalanine en tyrosine et entraîne son accumulation dans l'organisme. Kuvan^{MC} est indiqué « en association avec un régime pauvre en phénylalanine (Phe) afin de diminuer les taux sanguins de Phe chez les patients qui présentent une hyperphénylalaninémie (HPA) en raison d'une phénylcétonurie (PCU) répondant à la tétrahydrobioptérine (BH4) ». Il est actuellement inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement des femmes atteintes de PCU qui désirent concevoir un enfant, selon certaines conditions. Il s'agit de la deuxième évaluation de Kuvan^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Juin 2011

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

La valeur thérapeutique de Kuvan^{MC} pour le traitement de la PCU a été reconnue, mais son coût de traitement important a été jugé injustifié considérant la démonstration insuffisante de ses bénéfices cliniques chez l'ensemble des personnes souffrant de PCU. Toutefois, des concentrations plasmatiques élevées de Phe au cours de la grossesse peuvent avoir de très lourdes conséquences sur le développement de l'enfant à naître. C'est pourquoi l'INESSS était d'avis qu'il était raisonnable de rembourser son utilisation chez les femmes atteintes de PCU répondant à ce médicament, désirant concevoir, mais éprouvant des difficultés à réduire leur taux de Phe.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La PCU est une maladie métabolique héréditaire rare. L'accumulation de Phe dont elle est à l'origine est particulièrement dommageable pour le cerveau. En effet, une exposition prolongée à des concentrations plasmatiques élevées de Phe est à l'origine de troubles neurologiques pouvant se traduire par un retard mental et, chez les patients plus âgés, par une altération des fonctions neurocognitives et exécutives, des troubles du comportement, voire des désordres psychiatriques.

Une prise en charge précoce et continue permet habituellement aux patients traités d'avoir des capacités intellectuelles dans la moyenne. Le traitement de la PCU repose sur une diète stricte, pauvre en Phe. Des substituts protéiques dépourvus de Phe assurent une supplémentation en acides aminés essentiels. Les lignes directrices préconisent un traitement à vie afin de maintenir les concentrations sanguines de Phe entre 120 et 360 µmol/l (Vockley 2014). Toutefois, l'adhésion au régime alimentaire est de plus en plus difficile au fil du temps. L'augmentation des concentrations de Phe qui en découle peut affecter le quotient intellectuel des patients dont le développement cérébral n'est pas terminé, ainsi que le comportement et les fonctions exécutives, notamment chez les adolescents et les adultes.

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

Actuellement, le remboursement de la saproptérine est uniquement autorisé aux patientes atteintes de PCU et désirant concevoir un enfant, mais dont les concentrations plasmatiques de Phe n'atteignent pas les valeurs ciblées.

Nouvelles données

Dans la présente évaluation, plusieurs publications ont été soumises. Parmi celles-ci, les études SPARK (Muntau 2017) et PKU ASCEND (Burton 2015) ont été considérées.

Données chez les enfants de 4 ans ou moins

L'étude SPARK est un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, réalisé à devis ouvert et d'une durée de 26 semaines. Elle a été réalisée chez 56 enfants âgés de 4 ans ou moins, souffrant de PCU ou d'hyperphénylalaninémie légère ayant une bonne adhésion à la diète et répondant à la saproptérine. Son objectif est d'évaluer la capacité de la saproptérine à permettre l'augmentation de la quantité de Phe alimentaire sans provoquer une élévation des concentrations plasmatiques de Phe. Les patients recevaient la saproptérine à la dose quotidienne de 10 mg/kg associée à une diète restreinte en Phe ou la diète seule. Le paramètre d'évaluation principal est la variation de la quantité de Phe alimentaire tolérée après 26 semaines de traitement tout en maintenant les concentrations sériques de Phe dans l'intervalle ciblé de 120 à 360 µmol/l.

Bien que cette étude soit de faible niveau de preuve, ses résultats tendent à montrer que la saproptérine permet d'augmenter la quantité de Phe alimentaire chez les enfants de 4 ans ou moins, dont les taux plasmatiques de Phe sont initialement contrôlés par la diète stricte. En outre, son profil d'innocuité est favorable chez cette population et aucun événement inattendu n'est survenu.

Données sur les symptômes de TDA/H et les fonctions exécutives

L'étude PKU ASCEND est un essai multicentrique, contrôlé, réalisé à double insu et en groupes parallèles, d'une durée de 13 semaines. Elle a pour objectif d'évaluer les effets de la saproptérine sur les symptômes du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H), l'altération des fonctions exécutives et les troubles du fonctionnement global associés à la PCU, par rapport à ceux d'un placebo. Cet essai a été réalisé chez 118 patients âgés de 8 ans ou plus et ayant présenté une réduction d'au moins 20 % des concentrations plasmatiques de Phe au cours des 4 premières semaines de traitement avec la saproptérine.

Le premier paramètre d'évaluation principal est la mesure du score total sur l'échelle *Attention deficit hyperactivity disorder-Rating Scale* (ADHD-RS) ou sur l'échelle *Attention deficit hyperactivity disorder-Adult Self-Report Scale* (ADHD-ASRS). Il est évalué après 13 semaines de traitement chez les patients présentant des symptômes de TDA/H lors de l'inclusion (n = 38). Le second paramètre principal évalue le fonctionnement global, mesuré par la proportion de patients présentant une amélioration importante ou très importante du score sur l'échelle *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I) chez l'ensemble des sujets répondant à la saproptérine (n = 118). Les principaux résultats sont présentés dans le tableau qui suit.

Les principaux résultats de cette étude, après 13 semaines de traitement, sont les suivants :

- Chez les patients présentant des symptômes de TDA/H lors de l'inclusion, la différence observée entre les groupes quant à la réduction des scores ADHD-RS et ADHD-ASRS combinés n'atteint pas le seuil de signification statistique.

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

- Dans la population regroupant l'ensemble des sujets répondant à la saproptérine, la différence quant à la proportion de patients présentant une amélioration importante ou très importante selon l'échelle CGI-I n'est pas statistiquement significative.
- L'évaluation des fonctions exécutives, réalisée selon les échelles *Behavior Rating Inventory of Executive Function* (BRIEF), montre des différences statistiquement significatives pour deux des trois scores évalués chez les patients de moins de 18 ans. Aucune des différences numériques observées chez les adultes n'est significative statistiquement.

Cette étude comporte des limites méthodologiques qui restreignent la portée de ses résultats. En raison de la variabilité importante des taux de Phe, une exigence de diminution d'au moins 30 % de ces concentrations pour définir un répondeur à la saproptérine aurait été plus appropriée que celle de 20 % choisie, afin de prévenir l'inclusion de patients ne répondant pas au traitement. Les caractéristiques de départ des patients présentent de l'hétérogénéité, notamment en ce qui a trait aux concentrations plasmatiques moyennes de Phe. Par ailleurs, la durée de l'étude est jugée courte, considérant les paramètres évalués. Cela, ajouté au faible nombre de sujets sur lequel porte l'analyse, limite l'interprétation de ses résultats. En outre, pour pallier le manque de puissance statistique, les données concernant les scores ADHD-RS et ADHD-ASRS ont été combinées, ce qui entache leur validité. De surcroît, l'utilisation d'une échelle autoadministrée chez les patients adultes ne peut être jugée fiable, en raison de la possibilité que ces derniers souffrent de troubles cognitifs.

Besoin de santé

L'objectif principal du traitement de la PCU est de diminuer les concentrations en Phe, particulièrement au cours des 10 premières années de vie, afin de permettre un développement intellectuel optimal. La diète stricte permet habituellement de contrôler adéquatement les concentrations en Phe chez les jeunes enfants. L'observance au traitement demeure particulièrement importante par la suite, puisque le cerveau peut se développer jusqu'au début de l'âge adulte. À l'adolescence et à l'âge adulte, l'objectif est toujours dirigé vers la maîtrise du taux de Phe, afin de prévenir ou de contrôler la survenue d'altérations des fonctions neurocognitives et exécutives. En effet, le maintien de la mémoire, des capacités d'apprentissage et d'un comportement adéquat est primordial pour prévenir les problèmes de stigmatisation, de perte d'estime de soi et d'échec scolaire et professionnel.

Or, l'exigence du régime alimentaire pauvre en Phe fait en sorte que l'observance des patients tend à se complexifier avec le temps. La prise de conscience de la différence lors de l'entrée à l'école, la volonté de s'intégrer et la peur de la stigmatisation à l'adolescence, ainsi que les enjeux liés à la vie sociale et professionnelle à l'âge adulte, sont autant de facteurs qui s'ajoutent aux contraintes de la diète.

De l'avis des experts consultés, environ la moitié des adolescents et la plupart des patients adultes souffrant de PCU ont de la difficulté à demeurer observant à leur diète. L'appétence moindre des patients pour les préparations protéinées pauvres en Phe ainsi que la pérennité du traitement constituent d'importantes contraintes qui s'ajoutent aux éléments mentionnés précédemment. Par ailleurs, il n'est pas rare que les patients souffrant de PCU souffrent d'anxiété ou de troubles dépressifs.

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

La saproptérine permet aux patients ne parvenant pas à contrôler adéquatement leurs concentrations plasmatiques en Phe d'en optimiser la maîtrise. Elle permettrait également d'augmenter la tolérance à la Phe issue de protéines naturelles chez les patients dont le taux de Phe est déjà bien contrôlé par la diète. Néanmoins, l'ampleur de l'amélioration du pronostic intellectuel, des fonctions exécutives et de la qualité de vie associée à son utilisation demeure inconnue à la lumière de la documentation scientifique actuellement disponible. Toutefois, bien que l'apparition des troubles neurocognitifs soit multifactorielle, la réduction du taux de Phe permise par Kuvan^{MC} pourrait améliorer le pronostic intellectuel d'enfants dont la maladie est mal contrôlée par la diète seule et leur permettre de devenir des adultes aptes à une vie sociale et professionnelle normale.

Ainsi, il existe un besoin important pour des options thérapeutiques efficaces, notamment en termes d'amélioration des fonctions neurocognitives et exécutives. Bien que les données soient empreintes d'incertitude, Kuvan^{MC} pourrait répondre à ce besoin de santé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Kuvan^{MC} satisfait toujours au critère de la valeur thérapeutique.

Motifs de la position unanime

- L'utilisation de la saproptérine chez des patients répondant à ce médicament permet de réduire les concentrations plasmatiques de Phe et d'accroître la tolérance à la Phe alimentaire, y compris chez les enfants de 4 ans ou moins.
- Aucune nouvelle donnée ne permet d'apprécier l'ampleur des bénéfices qu'elle procure sur les fonctions cognitives et exécutives ainsi que sur la qualité de vie des patients dont la diète restrictive n'exerce pas un contrôle adéquat des concentrations plasmatiques de Phe.
- Malgré l'incertitude des données sur l'amélioration des fonctions neurocognitives, Kuvan^{MC} pourrait combler un besoin de santé important chez les personnes atteintes de PCU.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 100 mg de saproptérine est de ■■■\$. Son coût annuel de traitement varie de ■■■\$ à ■■■\$, selon la posologie et le poids du patient. Les calculs tiennent compte d'une posologie quotidienne de 5 mg/kg à 20 mg/kg et d'un poids variant de 3,5 kg à 70 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée est évaluée. Elle compare à la diète restrictive seule la saproptérine en ajout à une diète pauvre en Phe chez les personnes atteintes de PCU. L'analyse :

- se base sur un arbre de décision et un modèle de Markov qui simulent l'état de contrôle des taux de Phe, les désordres neurocognitifs et neurocomportementaux, et le décès;
- porte sur un horizon temporel à vie;
- s'appuie sur des données d'efficacité tirées des études de Khemir (2011), Levy et Muntau;

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

- intègre les valeurs d'utilité spécifiques aux états de santé qui proviennent de diverses sources de la documentation scientifique, dont l'étude de Hamers (2012);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle sont considérés les coûts des traitements (médicament, diète restrictive, diète limitée), des suivis, des hospitalisations et de la prise en charge des complications. Une analyse selon la perspective sociétale est également présentée, dans laquelle sont ajoutés les coûts en perte de productivité.

Ratios coût-utilité différentiels de la saproptérine en ajout à une diète pauvre en Phe, comparativement à une diète restrictive seule, pour le traitement de la PCU

Horizon temporel à vie et perspective sociétale		Saproptérine + diète	Diète	Résultat différentiel
FABRICANT				
QALY par patient				
Coût total par patient		\$	\$	\$
Ratio coût-utilité différentiel				\$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	\$/QALY gagné à /QALY gagné		
INESSS				
QALY par patient		> 13,2	11,6	> 1,6
Coût total par patient		< 1 126 307 \$	104 808 \$	< 1 021 499 \$
Ratio coût-utilité différentiel				< 631 251 \$/QALY gagné ^a
Analyses de sensibilité	Déterministes	> 405 145 \$/QALY gagné ^b à < 664 182 \$/QALY gagné ^{a,c}		
Autres indicateurs pharmacoéconomiques		Ratio différentiel selon une réduction de prix de la saproptérine : 30 % : < 444 368 \$/QALY gagné ^a 40 % : < 382 074 \$/QALY gagné ^a 50 % : < 319 780 \$/QALY gagné ^a 60 % : < 257 486 \$/QALY gagné ^a 70 % : < 195 192 \$/QALY gagné ^a		

PCU : phénylcétonurie; Phe : phénylalanine; QALY : année de vie pondérée par la qualité.

- Aucun avantage n'est accordé quant à la survenue des désordres neurocognitifs et neurocomportementaux pour les patients dont le taux de Phe est contrôlé. Cela surestime les coûts et sous-estime les QALY des patients prenant la saproptérine. Ainsi, les ratios différentiels sont surestimés.
- Un avantage est accordé quant à la survenue des désordres neurocognitifs et neurocomportementaux pour les patients dont le taux de Phe est contrôlé (Khemir 2011). Cela sous-estime les ratios différentiels.
- Ratio estimé en considérant que seuls 75 % des personnes ayant une augmentation de leur tolérance en Phe pourraient bénéficier d'un assouplissement de leur diète.

Dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique présente plusieurs limites méthodologiques. L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse, susceptibles d'affecter significativement l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- Réponse à la saproptérine : elle est déterminée à six semaines dans le modèle, ce qui correspond au délai choisi dans l'étude de Levy. Toutefois, selon les experts consultés, une période d'essai initiale de six mois est requise afin d'établir adéquatement la réponse au traitement. Ainsi, cette durée a plutôt été retenue. Cela affecte les ratios différentiels à la hausse.
- Désordres neurocognitifs et neurocomportementaux : chez les patients dont les taux de Phe ne sont pas contrôlés, les probabilités de survenue de telles atteintes sont issues de l'étude de Khemir. Or, les limites de cette étude ne permettent pas d'en retenir les

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

résultats. Ainsi, en l'absence de données permettant de documenter un tel avantage, son retrait affecte les ratios différentiels à la hausse.

- Valeurs d'utilité : tous les patients traités avec la saproptérine et dont les taux de Phe sont bien contrôlés bénéficient d'un gain d'utilité associé à l'assouplissement de la diète. Or, ce gain ne devrait être observé que chez ceux présentant une augmentation de leur tolérance en Phe; cette approche a ainsi été retenue. Cela affecte les ratios différentiels à la hausse.
- Dose de saproptérine : le coût de traitement avec la saproptérine est le même pour tous les patients, quel qu'en soit l'âge. Comme la dose varie selon le poids des patients, l'INESSS a calculé le coût annuel de traitement en fonction de l'âge des patients à partir des tableaux de normes de croissance développés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Ce coût tient compte d'une posologie quotidienne de 20 mg/kg. Cela affecte les ratios différentiels à la baisse.

Selon l'INESSS, l'ensemble de ces modifications se traduit par une hausse du ratio coût-utilité différentiel de la saproptérine en ajout à une diète restrictive, comparativement à la diète restrictive seule, pour atteindre au plus 631 251 \$/année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Le ratio varie d'au moins 405 145 \$/QALY gagné à un maximum de 664 182 \$/QALY gagné. Ainsi, l'INESSS considère que la saproptérine ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

En optimisant le contrôle de la phénylalaninémie des enfants dont les taux ne sont pas adéquats avec la diète seule, la saproptérine pourrait permettre d'atteindre des niveaux compatibles avec des capacités intellectuelles normales, ou de s'en rapprocher. Un meilleur contrôle des taux de Phe pourrait préserver les capacités d'apprentissage et favoriser un comportement adéquat. Cela permettrait aux individus ne parvenant pas à contrôler leur maladie par la diète seule d'avoir une vie personnelle, sociale et professionnelle plus accomplie. De plus, le retard mental ainsi que les troubles des fonctions cognitives et exécutives ont de lourdes conséquences sur l'individu et son entourage. Les difficultés qu'ils provoquent s'accompagnent d'un besoin d'assistance plus ou moins important de différents services sociaux, médicaux, éducatifs et scolaires.

Ainsi, l'INESSS juge que la réduction des concentrations plasmatiques de Phe permise par la saproptérine pourrait permettre d'améliorer le pronostic intellectuel d'enfants dont la maladie est mal contrôlée par la diète seule. De plus, il estime que la possibilité de contrôler les concentrations plasmatiques en Phe au cours du développement cérébral, du cheminement scolaire et des étapes charnières de la vie jusqu'à l'âge adulte accroît chez les patients la probabilité de pouvoir exercer leur pleine citoyenneté. Le fardeau pour la famille ainsi que le recours aux services sociaux, médicaux, éducatifs et scolaires spécialisés pourraient ainsi être réduits, dans une mesure qu'il demeure toutefois difficile à estimer.

Par ailleurs, le développement d'un réseau de centres de référence pour le traitement de la PCU dans le système de santé et de services sociaux serait souhaitable, afin de mettre en place un mécanisme permettant la prise en charge globale des patients recevant un traitement

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

pour cette maladie génétique, y compris, notamment, la documentation des données cliniques des patients recevant la saproptérine.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a présenté une évaluation d'impact budgétaire qui repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des données non publiées. Dans cette analyse, il est supposé que :

- l'incidence de PCU serait de 1 sur 12 000 naissances au Québec (■ nouveaux cas par année).
- le nombre de personnes atteintes de PCU serait de ■, dont ■ seraient activement suivies pour leur maladie.
- de ce nombre, ■ personnes feraient l'essai de la saproptérine chaque année.
- parmi ces patients, ■ % bénéficieraient d'une couverture publique d'assurance médicaments et la réponse au traitement, déterminée à six mois, serait observée chez ■ % de ceux-ci.
- le nombre moyen de comprimés de saproptérine utilisé par jour serait de ■.

Impact budgétaire de la modification de l'indication reconnue de Kuvan^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement de la phénylcétonurie

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Nombre de personnes	■	■	■	■
INESSS	RAMQ	1 608 008 \$	1 258 703 \$	1 330 973 \$	4 197 683 \$
	Nombre de personnes	18	14	16	24 ^b
IMPACT NET					
Fabricant ^a	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS ^c	RAMQ ^d	1 615 775 \$	1 265 895 \$	1 339 316 \$	4 220 986 \$
	RAMQ ^e	1 083 494 \$	733 613 \$	807 034 \$	2 624 141 \$
	Analyses de sensibilité ^d	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^f			3 356 029 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^g			6 882 394 \$

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

b Notons qu'une personne n'est comptabilisée qu'une seule fois, même si elle est traitée pendant plus d'une année.

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

d Les estimations ne tiennent pas compte des coûts qui sont engendrés par la saproptérine pour cette indication par le biais de la mesure du patient d'exception.

e Les estimations tiennent compte des coûts qui sont engendrés par la saproptérine pour cette indication par le biais de la mesure du patient d'exception.

f Les estimations tiennent compte de l'hypothèse selon laquelle 32 % des patients seraient couverts par la RAMQ.

g Les estimations tiennent compte de l'hypothèse selon laquelle 75 % des patients seraient couverts par la RAMQ.

Selon l'INESSS, la majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Cependant, pour le scénario de base, les éléments suivants ont été modifiés :

- Personnes traitées la première année : selon les informations disponibles, il y aurait plutôt 18 personnes qui recevraient ce médicament dès la première année. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Personnes traitées après la première année : en tenant compte des données d'incidence, il y aurait trois nouveau-nés atteints de PCU qui recevraient la saproptérine chaque

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

année. Il y aurait ainsi 14 et 16 personnes qui recevraient la saproptérine aux années 2 et 3, respectivement. Cette modification augmente les coûts estimés.

- Répondeurs : un taux de ■ % après six mois d'essai initial a été considéré par le fabricant. Toutefois, selon l'étude de Levy, le taux est de 44 % après six semaines d'essai de la saproptérine. En l'absence de meilleures données, ce taux a également été utilisé à six mois. Cela correspond à sept patients pour la première année et à un patient pour chacune des deux années subséquentes. Cette modification diminue les coûts estimés.
- Dose de saproptérine : chez les nouveau-nés, la dose journalière de saproptérine a été calculée en fonction du poids et d'une posologie quotidienne de 20 mg/kg. Le poids a été déterminé à partir des tableaux de normes de croissance développés par l'OMS. Cette modification diminue les coûts estimés.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 4,2 M\$ (moyenne de 1,4 M\$/an) pourraient être observés sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant la modification de l'indication reconnue pour le paiement de la saproptérine. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 24 patients seraient traités au cours de ces années (nombre moyen annuel de 16 patients). Notons qu'en modifiant la proportion de personnes assurées à la RAMQ, les coûts varient de 3,4 M\$ à 6,9 M\$.

Le remboursement de la saproptérine est autorisé par le biais de la mesure du patient d'exception. Selon les données de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2016 au 31 mars 2017, ■ personnes en auraient bénéficié. Ainsi, puisqu'une certaine partie des patients visés par l'analyse d'impact budgétaire reçoit déjà la saproptérine grâce à cette mesure, les coûts additionnels engendrés par la modification de l'indication seraient moins élevés, avoisinant plutôt 2,6 M\$ au cours des trois prochaines années.

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

La modification de l'indication de paiement de la saproptérine, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 1,4 M\$ pour le traitement de 16 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre la modification de l'indication reconnue du médicament.

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

Coût d'opportunité lié à la modification de l'indication de paiement de la saproptérine – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 1 406 995 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de la phénylcétonurie	87 937 \$ en coût additionnel moyen par patient	16 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	20 391 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	23 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	21 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	6 171 jours

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent d'une lettre reçue d'une association de patients au cours de l'évaluation. Les patients témoignent du lourd fardeau de la diète restreinte en Phe. La planification des repas et le calcul des quantités ingérées, combinés à la crainte permanente de dommages neurologiques, font que la vie de toute la famille tourne bien souvent autour de la maladie. Les restrictions alimentaires ont des conséquences sur la vie sociale du patient atteint de PCU, mais également sur celle de son entourage. En effet, l'anticipation des défis liés à la nourriture et l'anxiété y étant liée ainsi que l'inquiétude de stigmatisation font que des patients et leurs familles se retirent de nombreuses activités sociales. L'impact psychologique de ces contraintes est très important, particulièrement durant l'adolescence. Par ailleurs, plusieurs proches limitent ou cessent leur activité professionnelle afin de prendre soin du patient.

La pérennité nécessaire de la diète restrictive fait en sorte qu'il devient extrêmement difficile de continuer de la suivre au fil du temps. Il en résulte une augmentation des concentrations en Phe, qui s'accompagne d'une altération des capacités de planification et d'organisation et d'autres fonctions exécutives.

Des patients actuellement traités avec Kuvan^{MC} rapportent avoir normalisé ou significativement diminué leur taux de Phe et augmenté la flexibilité de leur régime alimentaire. Certains déclarent pouvoir penser de façon plus fluide, avec plus de réactivité, et améliorer leur capacité de concentration, d'organisation, de pensée critique ainsi que leur performance scolaire ou professionnelle. Les patients ayant mentionné bénéficier d'une plus grande flexibilité alimentaire grâce à Kuvan^{MC} disent avoir une vie sociale plus active et se sentir plus épanouis. Des parents soulignent l'amélioration du comportement, de l'aisance sociale et de la gestion des émotions de leurs enfants.

Les patients et leur famille expriment ainsi la nécessité d'avoir accès à une option thérapeutique permettant, à tout le moins, de réduire le fardeau de la diète restrictive que les patients devront suivre toute leur vie.

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

Perspective du clinicien

Actuellement, les patients pour lesquels un traitement est indiqué peuvent recevoir de la saproptérine grâce à la mesure du patient d'exception. Les médecins qui traitent les personnes atteintes de cette maladie ont une expérience de quelques années avec ce médicament. Ils témoignent de son efficacité à réduire les taux de Phe, à améliorer les troubles d'ordre neurocognitif et comportemental, et à permettre d'augmenter l'apport alimentaire en protéines naturelles.

Perspective du citoyen

L'analyse de la perspective citoyenne est difficile à réaliser, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament ou à chaque maladie. Il faut donc aborder les dossiers en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante et parce que les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques touchant à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la Loi sur l'assurance médicament. L'« accès raisonnable » signifie, en outre, la prise en compte des ressources disponibles; il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

Les données cliniques montrent que Kuvan^{MC} permet de diminuer les concentrations sanguines en Phe dont l'accumulation, toxique pour le cerveau, peut entraîner un handicap mental ou des troubles neurocognitifs affectant la capacité des patients à mener une vie normale et autonome. Kuvan^{MC} permet également d'alléger le fardeau de la diète alimentaire restrictive imposée par la maladie. Cela étant acquis, le citoyen est certainement sensible aux problèmes de développement neurologique, aux conséquences psychologiques et socioéconomiques associées à la PCU et aux bénéfices procurés par ce médicament.

Toutefois, dans une perspective de justice distributive, la modification de l'indication reconnue de Kuvan^{MC}, au prix soumis, ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable. Il serait nécessaire que le fabricant participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Kuvan^{MC} représente une thérapie pour laquelle il est responsable de modifier l'indication reconnue pour le traitement de la PCU, si la condition suivante est respectée.

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre acceptable le rapport entre son coût et son efficacité, en raison des éléments suivants :

- Un traitement avec ce médicament est très coûteux (■■ \$ à ■■ \$ par année, selon la posologie et le poids du patient).
- Compte tenu du fait que le coût de traitement augmente en fonction du poids du

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

patient, une offre de confinement des coûts pourrait être envisagée.

- Le ratio coût-utilité différentiel serait de moins de 631 251 \$/QALY gagné. L'absence de données cliniques adéquates démontrant un effet sur les atteintes cognitives rend ce ratio très incertain.
- L'impact budgétaire net sur le budget de la RAMQ est substantiel, soit de près de 4,2 M\$ au cours des trois premières années. Il pourrait même atteindre 6,9 M\$, selon l'analyse de sensibilité.

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

Motifs de la position unanime

- L'utilisation de la saproptérine chez des patients répondant à ce médicament permet de réduire les concentrations plasmatiques de Phe et d'accroître la tolérance à la Phe alimentaire, y compris chez les enfants de 4 ans ou moins.
- Malgré l'incertitude des données sur l'amélioration des fonctions neurocognitives, Kuvan^{MC} pourrait combler un besoin de santé important chez les personnes atteintes de PCU.
- Le coût de traitement avec la saproptérine est très élevé, de même que le ratio coût-utilité différentiel, lorsqu'il est comparé à la diète restrictive seule.
- Son utilisation pourrait améliorer le pronostic intellectuel de certains enfants et accroître chez les patients la possibilité d'exercer leur pleine citoyenneté. Le fardeau pour la famille ainsi que le recours aux services sociaux, médicaux, éducatifs et scolaires spécialisés pourraient s'en trouver réduits, mais dans une mesure qui demeure inconnue.
- La modification de l'indication engendrerait d'importants coûts sur le budget de la RAMQ.

La recommandation des membres a été soumise au Conseil d'administration de l'INESSS. Dans un contexte où le ratio coût-utilité différentiel est très élevé, ce dernier a jugé nécessaire de nuancer l'intitulé de la recommandation et ainsi d'émettre un avis de refus conditionnel plutôt qu'un avis de modification de l'indication reconnue conditionnel.

Cette recommandation modifiée figure au début du présent avis et elle constitue la position de l'INESSS.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Burton B, Grant M, Feigenbaum A, et coll.** A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2015;114(3):415-24.

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

- **Hamers FF et Rumeau-Pichon C.** Cost-effectiveness analysis of universal newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in France. *BMC Pediatr* 2012;12:60.
- **Khemir S, El Asmi M, Sanhaji H, et coll.** Phenylketonuria is still a major cause of mental retardation in Tunisia despite the possibility of treatment. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113(9):727-30.
- **Lee P, Treacy EP, Crombez E, et coll.** Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Am J Med Genet A* 2008;146A(22):2851-9.
- **Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et coll.** Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007; 370(9586):504-10.
- **Muntau AC, Burlina A, Eyskens F, et coll.** Efficacy, safety and population pharmacokinetics of sapropterin in PKU patients <4 years: results from the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):47.
- **Singh RH, Meghan EQ, Douglas TD, et coll.** BH(4) therapy impacts the nutrition status and intake in children with phenylketonuria: 2-year follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(6):689-95.
- **Trefz FK, Burton BK, Longo N, et coll.** Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2009;154(5):700-7.
- **Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et coll.** Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014;16(2):188-200.

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

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

5 ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

GAZYVA^{MC} – Lymphome folliculaire

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Gazyva

Dénomination commune : Obinutuzumab

Fabricant : Roche

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 25 mg/ml (40 ml)

Avis d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Gazyva^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire au rituximab, selon les indications reconnues proposées.

Indications reconnues

- ♦ en association avec la bendamustine, pour le traitement du lymphome folliculaire chez les personnes :
 - dont la maladie a progressé pendant ou au cours des 6 mois suivant un traitement à base de rituximab;
et
 - n'ayant jamais reçu de bendamustine ou en ayant reçu il y a plus de 2 ans;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

Le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie. Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 1 000 mg aux jours 1, 8 et 15 du premier cycle de 28 jours, puis de 1 000 mg le premier jour de chaque cycle suivant de 28 jours, pour une durée maximale de traitement de 6 cycles.

- ♦ en monothérapie pour le traitement d'entretien des personnes atteintes d'un lymphome folliculaire ayant répondu à un traitement d'induction avec l'association obinutuzumab/bendamustine.

L'autorisation initiale est d'une durée maximale de 12 mois.

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

Lors de la demande pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. L'autorisation est également d'une durée maximale de 12 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 1 000 mg tous les 2 mois, pour un traitement d'entretien d'une durée maximale de 2 ans.

À l'intention du public

Gazyva^{MC} est un médicament qui est notamment utilisé pour traiter le lymphome folliculaire, une des formes les plus fréquentes de lymphome non hodgkinien. C'est un cancer grave, qui progresse lentement. L'espérance de vie des patients peut atteindre plus de 10 ans. Des médicaments sont offerts lorsque des symptômes apparaissent ou que la maladie progresse. Ils visent tous à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort, car aucun ne permet de guérir.

Pour recevoir cette thérapie, les patients doivent présenter une maladie qui ne répond plus à un traitement renfermant du Rituxan^{MC}. Actuellement, à ce stade de la maladie, les patients reçoivent une chimiothérapie intraveineuse.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de Gazyva^{MC} combiné à Treanda^{MC}, suivi de Gazyva^{MC} seul, repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats démontrent que cette association retarde de 11 à 15 mois la progression de la maladie ou le décès, par rapport à Treanda^{MC}. La réponse tumorale, soit la régression du cancer, est semblable avec les deux traitements, mais elle dure plus longtemps avec l'association Gazyva^{MC}/Treanda^{MC}. De plus, l'association Gazyva^{MC}/Treanda^{MC} a une toxicité comparable à celle de Treanda^{MC} et ne semble pas nuire à la qualité de vie des patients. Cette association représenterait une option additionnelle de traitement qui viendrait combler un besoin de santé chez certains patients dont la maladie ne répond plus à un traitement renfermant du Rituxan^{MC}.

Le coût de traitement de Gazyva^{MC} combiné à Treanda^{MC}, suivi de Gazyva^{MC} seul, est élevé. Cependant, compte tenu des bénéfices importants qu'il apporte, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est acceptable, comparé à Treanda^{MC}. Par ailleurs, l'INESSS estime que dans les trois prochaines années, Gazyva^{MC} entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 3 M\$ pour les établissements de santé.

Évaluation

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

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-CD20 qui a une activité antinéoplasique. Il cible l'antigène CD20 présent sur les précurseurs des lymphocytes B et les lymphocytes B matures. Après s'être lié à cet antigène, l'obinutuzumab entraîne la lyse des lymphocytes B en activant les cellules effectrices immunitaires, les voies de signalisation intracellulaires de l'apoptose ou la cascade du complément.

Il est notamment indiqué, en association avec la bendamustine suivie par l'obinutuzumab en monothérapie, pour le traitement du lymphome folliculaire qui récidive après un schéma à base de rituximab ou qui est réfractaire à un tel schéma. Actuellement, l'obinutuzumab est inscrit à la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, à certaines conditions.

Il s'agit de la première évaluation de Gazyva^{MC} par l'INESSS pour le traitement du lymphome folliculaire. Le fabricant demande que Gazyva^{MC} soit remboursé, en association avec une chimiothérapie, chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire qui ont présenté une rechute après un traitement à base de rituximab ou qui sont réfractaires à un tel traitement. Toutefois, l'usage de l'obinutuzumab en association avec une chimiothérapie, autre que la bendamustine, n'a pas été approuvé par Santé Canada pour le traitement de cette condition. En conséquence, l'INESSS ne peut qu'évaluer l'usage approuvé par Santé Canada, soit en association avec la bendamustine.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Au Québec, en 2016, il est estimé qu'environ 1 870 nouveaux cas de lymphome non hodgkinien (LNH) ont été diagnostiqués et que 670 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Le lymphome folliculaire représente le deuxième type de LNH le plus fréquemment diagnostiqué et compte pour environ 20 % des cas. C'est un cancer grave, à progression lente et incurable. L'espérance de vie médiane varie généralement de 5 à 10 ans après le diagnostic. En présence d'une maladie asymptomatique, un suivi clinique est privilégié, tandis qu'en présence de symptômes ou d'une progression de la maladie, un traitement est amorcé. L'immunochimiothérapie constitue le traitement de première intention du lymphome folliculaire. Des traitements à base de rituximab sont utilisés, tels les protocoles R-CVP (cyclophosphamide/vincristine/prednisone) ou R-CHOP (cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone), suivis ou non d'un traitement d'entretien avec le rituximab. De plus, dans certains établissements de santé, le rituximab en association avec la bendamustine est administré. Son remboursement est justifié par la mesure de nécessité médicale particulière.

Les patients dont la maladie ne répond pas au traitement, progresse pendant la thérapie ou au cours des six mois qui la suivent, sont considérés comme étant réfractaires, tandis que ceux dont la maladie progresse plus tardivement (plus de six mois après la thérapie) sont considérés comme étant récidivants. Plus de 50 % des patients atteints d'un lymphome folliculaire verront leur maladie progresser ou décéderont dans les cinq ans suivant le traitement de première intention. Présentement, il n'existe aucun traitement de référence lorsque la maladie est réfractaire ou récidivante et ceux qui sont administrés sont à visée palliative, dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie. Les options thérapeutiques disponibles pour les patients atteints d'un LNH réfractaire au rituximab sont les protocoles CVP, CHOP et FC (fludarabine/cyclophosphamide) et la bendamustine. Chez les patients en rechute,

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

la réadministration d'une immunochimiothérapie incluant le rituximab peut être envisagée. Finalement, notons que plusieurs médicaments utilisés ne sont pas homologués par Santé Canada pour traiter cette condition. De plus, la bendamustine n'est pas inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*, mais elle est utilisée en pratique.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude GADOLIN (Sehn 2016), complétée par l'abrégé de publication de Cheson (2016) et l'analyse de qualité de vie de Cheson (2017), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude GADOLIN est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité d'une thérapie d'induction avec l'association obinutuzumab/bendamustine suivie d'un traitement d'entretien avec l'obinutuzumab (ci-après association O/B-O) à celles d'une thérapie avec la bendamustine administrée en monothérapie. Elle a été réalisée chez 396 adultes atteints d'un LNH indolent (LNHi) réfractaire au rituximab administré seul ou avec une chimiothérapie. Plus précisément, les sujets étaient atteints d'un lymphome folliculaire de grades 1 à 3a selon la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), d'un lymphome de la zone marginale, d'un lymphome à petits lymphocytes ou d'une macroglobulinémie de Waldenström. Les sujets présentaient au moins une lésion mesurable supérieure à 1,5 cm, un indice fonctionnel selon l'ECOG de 2 ou moins et une espérance de vie estimée à environ cinq ans. Ceux ayant reçu la bendamustine dans les deux ans précédant le début du premier cycle de traitement étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification selon le sous-type de LNHi, le type de maladie réfractaire au rituximab, le nombre de thérapies antérieures et la région géographique.

Chez les patients appelés à recevoir l'association obinutuzumab/bendamustine, l'obinutuzumab était administré par voie intraveineuse à raison d'une dose de 1 000 mg aux jours 1, 8 et 15 du premier cycle de 28 jours, puis à raison d'une dose de 1 000 mg au jour 1 des cycles subséquents. La bendamustine était administrée par voie intraveineuse à raison d'une dose quotidienne de 90 mg/m² aux jours 1 et 2 de chaque cycle de 28 jours. Chez les sujets recevant la bendamustine en monothérapie, celle-ci était administrée à raison d'une dose de 120 mg/m² aux jours 1 et 2 de chaque cycle de 28 jours. Six cycles de traitement pouvaient être administrés au maximum. En l'absence de progression de la maladie suivant le traitement d'induction, les patients du groupe obinutuzumab/bendamustine pouvaient recevoir un traitement d'entretien avec l'obinutuzumab. Ce dernier était administré à raison d'une dose de 1 000 mg tous les deux mois jusqu'à la progression de la maladie ou deux ans. Les sujets recevant la bendamustine ne pouvaient pas recevoir l'association obinutuzumab/bendamustine à la progression de la maladie.

L'objectif d'évaluation principal est la survie médiane sans progression évaluée par un comité indépendant. À la troisième analyse intermédiaire, le comité indépendant a recommandé l'arrêt de l'étude, car la supériorité a été démontrée pour la survie sans progression. Ainsi, les patients du groupe bendamustine ont pu recevoir l'obinutuzumab. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter de la troisième analyse, après un suivi médian de 21,9 mois (groupe O/B-O) et de 20,3 mois (groupe bendamustine), sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude GADOLIN (Sehn 2016)

Paramètre d'efficacité ^a	O/B-O (n = 194)	Bendamustine (n = 202)	RRl ^b , différence ^c ou valeur p
POPULATION GLOBALE			
Survie médiane sans progression évaluée par un comité indépendant	Non atteinte	14,9 mois	0,55 (0,40 à 0,74) ^b p = 0,0001
Survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs	29,2 mois	14,0 mois	0,52 (0,39 à 0,70) ^b p < 0,0001
Réponse tumorale objective au cours des 12 mois suivant l'amorce du traitement ^{d,e}	79 %	77 %	2,00 (-6,56 à 10,55) ^c p = 0,74
Réponse complète au cours des 12 mois suivant l'amorce du traitement ^{d,f}	17 %	17 %	-0,59 (-8,33 à 7,15) ^c p = 0,99
Durée médiane de la réponse ^d	Non atteinte	13,2 mois	0,42 (0,29 à 0,61) ^b
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,82 (0,52 à 1,30) ^b
Survie médiane sans événement	26,8 mois	13,7 mois	0,57 (0,43 à 0,76) ^b
PATIENTS ATTEINTS D'UN LYMPHOME FOLLICULAIRE (n = 155 et n = 166, respectivement)			
Survie médiane sans progression évaluée par un comité indépendant	Non atteinte ^g	13,8 mois ^g	0,49 (0,35 à 0,68) ^b p < 0,0001 ^g
Survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs	29,2 mois ^g	13,7 mois ^g	0,48 (0,35 à 0,67) ^{b,g}

O/B-O : association obinutuzumab/bendamustine suivie de l'obinutuzumab en monothérapie.

a Après un suivi médian de 21,9 mois dans le groupe O/B-O et de 20,3 mois dans le groupe bendamustine.

b Rapport des risques instantanés et IC95 %.

c Différence entre les traitements, exprimée en pourcentage et IC95 %.

d Résultat d'évaluation par le comité indépendant.

e Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation révisés pour le lymphome non hodgkinien (Cheson 2007).

f Pourcentage de patients ayant une réponse complète déterminée selon les critères d'évaluation révisés pour le lymphome non hodgkinien (Cheson 2007).

g Données tirées de la monographie de produit de Gazyva^{MC} (décembre 2016).

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et est jugée de bonne qualité méthodologique, malgré une limite à la validité interne. En effet, l'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs, ce qui pourrait introduire un biais favorisant l'association O/B-O au niveau des paramètres d'évaluation subjectifs. Toutefois, les réponses au traitement ont été évaluées par un comité indépendant, selon des critères reconnus (Cheson 2007), ce qui atténue les biais potentiels.
- Elle inclut un nombre important de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents, les sujets sont bien répartis entre les groupes et aucun d'entre eux n'a été perdu de vue lors du suivi.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 63 ans et sont atteints majoritairement d'un lymphome folliculaire (81 %). Plus de la moitié des sujets (56 %) ont reçu au moins deux traitements antérieurs pour le LNHi.

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

- La population étudiée représente bien celle qui serait traitée au Québec pour un lymphome folliculaire réfractaire au rituximab. La définition d'une maladie réfractaire au rituximab concorde avec celle utilisée en pratique québécoise.
- Aucun patient ayant eu une récurrence de la maladie plus de six mois après un traitement à base de rituximab n'est inclus.
- Le traitement comparateur choisi, la bendamustine, a fait l'objet d'un avis de refus d'inscription pour des motifs thérapeutiques pour le traitement du LNHi réfractaire ou récidivant (INESSS 2013). Cependant, en raison de l'absence de traitement standard reconnu pour le lymphome folliculaire réfractaire au rituximab, la comparaison avec la bendamustine est jugée acceptable pour évaluer l'efficacité relative de l'association O/B-O. En effet, il s'agit d'une option qui peut être administrée au Québec par le biais de la mesure de nécessité médicale particulière.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie médiane sans progression évaluée par un comité indépendant, est jugé pertinent.

Les résultats obtenus lors de la troisième analyse montrent la supériorité de l'association O/B-O sur la survie sans progression. L'évaluation menée par les investigateurs est concordante avec celle du comité indépendant. En effet, l'analyse démontre que l'association O/B-O prolonge la survie médiane sans progression d'au moins 15,2 mois comparativement à la bendamustine chez l'ensemble des patients. L'ampleur du gain est jugée cliniquement importante. Toutefois, le fait que les courbes de survie sans progression se séparent à partir du sixième mois, soit après le traitement d'induction, entraîne une incertitude quant à l'interprétation du rapport des risques instantanés (RRI). En effet, l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas satisfaite.

Par ailleurs, un pourcentage semblable de patients dans les deux groupes a obtenu une réponse tumorale objective au cours des 12 mois suivant l'amorce du traitement. Toutefois, la durée médiane de la réponse et la survie médiane sans événement sont en faveur de l'association O/B-O. Pour ce qui est de la survie globale, les médianes ne sont pas atteintes. Des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre.

Chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire, les résultats provenant d'une analyse de sous-groupes présélectionnée montrent un bénéfice sur la survie sans progression en faveur de l'association O/B-O (gain d'au moins 15,5 mois). Toutefois, il n'était pas prévu dans le devis de l'étude d'apprécier la différence entre les groupes en raison d'une puissance statistique insuffisante. Néanmoins, ce sous-groupe représente la grande majorité de la population atteinte d'un LNHi étudiée. Bien que la faible puissance statistique limite aussi la portée des conclusions au regard des autres analyses de sous-groupes, les résultats montrent que l'effet favorable de l'association O/B-O sur la survie sans progression est observé dans la grande majorité d'entre eux.

Des effets indésirables de tous grades ont été observés chez 98 % des patients dans chacun des groupes. Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou plus est semblable dans les deux groupes (68 % contre 62 %) : les plus fréquemment observés sont la neutropénie (33 % contre 26 %), la thrombocytopénie (11 % contre 16 %), l'anémie (8 % contre 10 %) et les réactions lors de la perfusion (11 % contre 6 %). Des effets indésirables sérieux ont été rapportés chez 38 % contre 33 % des sujets recevant l'association O/B-O et la bendamustine, respectivement. On note la neutropénie fébrile (4 % contre 3 %), les réactions lors de la perfusion (4 % contre 2 %) et la pneumonie (3 % contre 5 %). Des décès liés aux effets

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

indésirables ont été constatés chez 6 % des sujets de chacun des groupes. La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est légèrement inférieure dans le groupe recevant l'association O/B-O (11 % contre 16 %). De l'avis des experts, la toxicité de l'association O/B-O est importante, mais elle apparaît relativement semblable à celle de la bendamustine.

Une mise à jour de l'étude GADOLIN a été présentée lors du congrès de l'American Society of Hematology (ASH) en 2016 (Cheson). L'abrégé présente, entre autres, les données d'efficacité et d'innocuité obtenues après un suivi médian de 31,8 mois (analyse *a posteriori* non préspecifiée). Il en ressort notamment que :

- La survie médiane sans progression évaluée par les investigateurs est de 25,8 mois chez les patients du groupe O/B-O et de 14,1 mois chez ceux du groupe bendamustine pour un RRI de 0,57 (IC95 % : 0,44 à 0,73).
- Les médianes de survie globale ne sont pas atteintes. Le RRI est de 0,67 (0,47 à 0,96).
- Les résultats de survie médiane sans progression provenant de l'analyse de sous-groupes chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire apparaissent en faveur de l'association O/B-O (25,3 mois contre 14,0 mois pour un RRI de 0,52 [0,39 à 0,69]).
- Les résultats de survie médiane globale provenant de l'analyse de sous-groupes chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire apparaissent en faveur de l'association O/B-O (non estimable contre 53,9 mois pour un RRI de 0,58 [0,39 à 0,86]).

Bien que l'interprétation des RRI soit empreinte d'incertitudes, les résultats abondent dans le même sens que ceux observés après environ 20 mois de suivi médian et montrent que l'efficacité du traitement se maintient et que le profil d'innocuité de l'association O/B-O demeure similaire à plus long terme.

Des données de qualité de vie sont également issues de l'étude GADOLIN (Cheson 2017). Le questionnaire utilisé, soit le *Functional Assessment of Cancer Treatment-Lymphoma* (FACT-Lym), est reconnu et validé. Celui-ci est composé des sous-échelles FACT-G et FACT-Lym *lymphoma-specific* (LYMPS) spécifiques à la maladie et aux symptômes, respectivement. La proportion de patients ayant complété le questionnaire est relativement élevée et semblable dans les deux groupes. Globalement, il en ressort qu'il y a peu changement de la qualité de vie des patients en cours de traitement dans les deux groupes et entre eux, par rapport aux scores initiaux. Toutefois, le temps médian écoulé avant la détérioration des symptômes (réduction ≥ 6 points du score FACT-Lym *trial outcome index* [TOI]) est plus long avec l'association O/B-O (8 mois contre 4,6 mois; RRI de 0,74 [0,56 à 0,98]). Par contre, aucune différence n'est rapportée sur ce paramètre (7,8 mois contre 5,6 mois; RRI de 0,83 [0,60 à 1,13]) chez le sous-groupe de patients atteints d'un lymphome folliculaire. L'INESSS est d'avis que les données disponibles laissent présager que l'association O/B-O ne nuit pas à la qualité de vie des patients et qu'elle pourrait possiblement améliorer les symptômes associés à la maladie, comparativement à la bendamustine. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence, en raison notamment de l'absence d'insu.

Besoin de santé

Actuellement, en première intention de traitement du lymphome folliculaire, les protocoles R-CVP ou R-CHOP, suivis ou non d'un traitement d'entretien avec le rituximab, ainsi que l'association bendamustine/rituximab peuvent être administrés aux patients. Lorsque la maladie récidive plus de six mois après la fin du traitement, des chimiothérapies à base de rituximab peuvent être administrées. Les patients dont la maladie est réfractaire au rituximab ont quant à

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

eux peu d'options thérapeutiques. L'efficacité des chimiothérapies est limitée et leur profil de toxicité est important. Ainsi, le besoin de santé chez ces populations est important. L'association O/B-O constituerait une option additionnelle de traitement. Les bénéfices cliniques observés avec son usage pourraient combler un besoin de santé chez certains patients atteints d'un lymphome folliculaire réfractaire, notamment aux protocoles R-CVP et R-CHOP administrés en première intention ou en traitement de sauvetage, ou au rituximab administré en entretien. Il est à noter qu'en concordance avec l'étude GADOLIN, il ne serait pas recommandé d'exposer à l'association O/B-O les patients ayant reçu la bendamustine dans les deux années précédentes. Par ailleurs, l'absence de donnée probante chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire récidivant plus de 6 mois après un traitement à base de rituximab fait qu'il n'est pas possible de conclure sur le potentiel qu'a ce traitement à répondre au besoin de santé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'association O/B-O satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire au rituximab.

Motifs de la position unanime

- Un gain de survie sans progression de 11,7 mois à 15,2 mois en faveur de l'association O/B-O a été observé par rapport à la bendamustine chez l'ensemble de la population atteinte d'un LNHi réfractaire à un traitement à base de rituximab, ce qui est jugé cliniquement important. Les patients atteints d'un lymphome folliculaire représentent la grande majorité de la population étudiée.
- Une proportion semblable de patients traités avec l'association O/B-O et la bendamustine obtiennent une réponse tumorale objective, mais la durée de la réponse est en faveur de l'association O/B-O.
- La toxicité de l'association O/B-O est importante, mais elle apparaît relativement semblable à celle de la bendamustine.
- Bien que certaines incertitudes persistent, les données de qualité de vie évaluées laissent présager que l'usage de l'association O/B-O ne nuit pas à la qualité de vie des patients et pourrait améliorer les symptômes associés à la maladie, comparativement à la bendamustine.
- L'association O/B-O constituerait une option additionnelle de traitement qui pourrait combler un besoin de santé important chez certains patients réfractaires.
- Il n'existe aucune donnée comparative avec cette thérapie chez les personnes atteintes d'un lymphome folliculaire récidivant plus de 6 mois après un traitement à base de rituximab.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 1 000 mg d'obinutuzumab est de 5 275,50 \$. Le coût de traitement pour 6 cycles de 28 jours est de 42 207 \$. À ce coût s'ajoute celui de la bendamustine (26 250 \$). Le coût de traitement total, y compris le traitement d'entretien d'une durée maximale de 2 ans, est de 131 760 \$. Il est supérieur à celui des chimiothérapies (54 \$ à 45 000 \$). Ces coûts sont calculés pour une personne d'une surface corporelle de 1,73 m² et les pertes en médicament sont considérées selon leur durée de stabilité.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association O/B-O, comparativement, entre autres, à la bendamustine, pour le traitement du lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire au rituximab. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov à trois états de santé : survie sans progression (avec ou sans traitement), maladie évolutive (avec ou sans traitement) et décès;
- porte sur un horizon temporel de 25 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- repose principalement sur des données d'efficacité et d'innocuité non publiées de l'étude GADOLIN (suivi médian d'environ 25 mois);
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D), tirées de la publication de Wild (2006);
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs des médicaments et de leur administration, de la prémédication, du suivi clinique, des soins de soutien, des traitements subséquents ainsi que ceux de la prise en charge des effets indésirables. À ces coûts s'ajoutent ceux indirects, de perte de productivité.

En complément, une analyse comparant l'association O/B-O à un ensemble de chimiothérapies (CHOP, fludarabine, CVP, FC, gemcitabine) est soumise. Cette comparaison n'est pas retenue par l'INESSS en raison de l'absence de données cliniques comparatives entre ces traitements et de l'impossibilité de tirer des conclusions valides, du fait de ses nombreuses limites méthodologiques, de la comparaison indirecte non publiée fournie.

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

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association obinutuzumab/bendamustine, suivie de l'obinutuzumab en monothérapie, comparativement à la bendamustine pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire au rituximab

		O/B-O	Bendamustine	Résultat différentiel
FABRICANT (HORIZON TEMPOREL DE 25 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE) ^a				
Année de vie par patient				
QALY par patient ^b				
Coût total par patient		\$	\$	\$
Ratio coût-efficacité différentiel				\$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel				\$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	\$/QALY gagné à \$/QALY gagné		
	Probabilistes	La probabilité est de : % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 15 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)				
Année de vie par patient		6,26	4,83	1,43
QALY par patient		4,31	3,23	1,08
Coût total par patient ^b		86 448 \$	20 050 \$	66 399 \$
Ratio coût-efficacité différentiel				46 277 \$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel				61 231 \$/QALY gagné ^d
Analyses de sensibilité	Déterministes	49 565 \$/QALY gagné ^e à 89 234 \$/QALY gagné ^f		
	Probabilistes	La probabilité est de : 4 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 94 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
Autres indicateurs pharmacoéconomiques		4 277 \$ par mois additionnel de survie sans progression		
		Ratio différentiel selon une réduction de prix de l'obinutuzumab de :		
		10 % : 55 266 \$ \$/QALY gagné		
		20 % : 49 302 \$ \$/QALY gagné		
		30 % : 43 338 \$ \$/QALY gagné		

AVG : année de vie gagnée; O/B-O : association obinutuzumab/bendamustine suivie de l'obinutuzumab en monothérapie; QALY : année de vie pondérée par la qualité.

a Résultats spécifiques au traitement du lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire au rituximab.

b Ces valeurs ont été arrondies.

d Le ratio coût-utilité différentiel selon la perspective d'un ministère de la santé est de 69 047 \$/QALY gagné.

e Ratio différentiel estimé en retenant un horizon temporel de 20 ans.

f Ratio différentiel estimé en retenant un horizon temporel de 10 ans et une extrapolation plus conservatrice de la survie globale des traitements comparés.

Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés susceptibles d'affecter l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- Horizon temporel : Considérant le suivi médian des sujets de l'étude GADOLIN et la survie médiane globale non atteinte dans le groupe O/B-O, l'horizon temporel de 25 ans est jugé trop long. Bien qu'un horizon temporel plus court réduise la capacité du modèle à capter l'ensemble des bénéfices cliniques différentiels et des coûts de la comparaison, l'INESSS est d'avis que l'incertitude générée par une extrapolation des données cliniques affecte négativement la confiance envers les résultats qu'il obtient. Considérant ce qui précède, il juge qu'un horizon temporel de 15 ans constitue un compromis acceptable. Les ratios estimés s'en trouvent affectés à la hausse.

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

- Productivité différentielle : L'absence de progression de la maladie permettrait aux patients de demeurer plus longtemps dans la population active et sur le marché de l'emploi à temps complet. Cette supposition se traduit par un avantage considérable en faveur de l'association O/B-O. L'INESSS adhère à certaines des hypothèses émises par le fabricant, mais estime cet avantage déraisonnable, car il ne s'appuie pas sur des données valides. Dans ses analyses, il retient une différence de productivité plus faible et les ratios estimés s'en trouvent affectés à la hausse.
- Données d'efficacité et d'innocuité : Les données de prolongation de l'étude GADOLIN (suivi médian de 31,8 mois) ont été intégrées à l'analyse pharmacoéconomique. Leur considération réduit à la fois l'incertitude entourant l'extrapolation des données de survie à long terme et les ratios estimés.

La modification de ces éléments affecte à la hausse les ratios estimés par le fabricant, mais ceux-ci demeurent acceptables. Ce même constat s'applique aux ratios obtenus en retenant une perspective d'un ministère de la santé.

La comparaison retenue comporte une limite importante : elle évalue l'efficacité de l'association O/B-O par rapport à la bendamustine, thérapie dont l'efficacité n'a jamais été évaluée par l'INESSS. Par ailleurs, à ce stade de la maladie, il est supposé que la bendamustine représente environ 25 % de l'ensemble des traitements administrés aux patients. De fait, l'efficacité de l'association O/B-O par rapport aux autres traitements (75 %) n'est pas connue.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres indicateurs pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables cliniques ou économiques et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité de l'association O/B-O, comparativement à la bendamustine. Malgré les limites de telles comparaisons, l'INESSS estime ces ratios acceptables.

Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique

Selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel de l'association O/B-O, comparativement à la bendamustine, pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire au rituximab est de 46 277 \$ par année de vie gagnée. Pour sa part, le ratio coût-utilité différentiel est de 61 231 \$/QALY gagné. Ces ratios sont jugés acceptables par l'INESSS. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios variant de 49 565 \$/QALY gagné à 89 234 \$/QALY gagné. Les autres indicateurs pharmacoéconomiques qui ont été considérés pour apprécier l'efficacité de l'association O/B-O sont aussi acceptables. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS considère qu'elle satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement de l'obinutuzumab associé à une chimiothérapie, suivi de l'obinutuzumab en monothérapie pour le traitement du lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire au rituximab. Elle repose sur des

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

données épidémiologiques, les données de l'étude GADOLIN, des données non publiées, ainsi que sur des hypothèses découlant de l'avis d'experts. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Le nombre de cas de lymphome folliculaire à traiter au Québec, estimé entre autres à partir des cas incidents des 3 dernières années, serait de [REDACTED] pour la première année suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'obinutuzumab. Les 2 années suivantes, ce nombre serait porté à [REDACTED] et [REDACTED], respectivement.
- De ce nombre, [REDACTED] % seraient traités en première intention; pour les autres, un suivi clinique serait requis jusqu'à l'apparition de symptômes.
- La proportion de patients sous suivi clinique traités deux ans plus tard serait de [REDACTED] %.
- De ces patients, [REDACTED] % seraient traités en première intention au moyen d'un régime à base de rituximab.
- Pour ce qui est des patients ayant une maladie récidivante, il est estimé que [REDACTED] % recevraient un traitement subséquent, correspondant au traitement de [REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED] patients, respectivement, les 3 prochaines années.
- Pour ce qui est des patients ayant une maladie réfractaire, le nombre nécessitant l'administration d'un traitement subséquent est estimé à [REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED] pour chacune des 3 prochaines années.
- Les parts de marché de l'obinutuzumab associé à une chimiothérapie seraient de [REDACTED] %, [REDACTED] % et [REDACTED] % pour la maladie récidivante, ainsi que de [REDACTED] %, [REDACTED] % et [REDACTED] % pour la maladie réfractaire respectivement, les trois premières années suivant l'ajout de cette indication reconnue.
- Ces parts de marché proviendraient des chimiothérapies, [REDACTED].
- La durée moyenne de traitement avec l'obinutuzumab associé à une chimiothérapie, suivi de l'obinutuzumab en monothérapie, serait d'environ [REDACTED] mois, correspondant à [REDACTED] \$ par patient.

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

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue à Gazyva^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire au rituximab

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT					
Fabricant ^a	Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Nombre de personnes	■	■	■	■
INESSS	Établissements	770 337 \$	1 189 318 \$	1 469 332 \$	3 428 987 \$
	Nombre de personnes	12	23	34	49 ^b
IMPACT NET					
Fabricant ^a	Établissements	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS	Établissements	640 044 \$	1 057 446 \$	1 326 640 \$	3 024 130 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			2 228 561 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			6 708 800 \$

a Les estimations prennent en compte l'ajout d'une indication reconnue à l'obinutuzumab pour le traitement du lymphome folliculaire récidivant ou réfractaire au rituximab.

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

c Les estimations prennent en compte un nombre plus faible de personnes avec une maladie réfractaire nécessitant l'administration d'un traitement subséquent.

d Les estimations prennent en compte un nombre plus élevé de personnes avec une maladie réfractaire nécessitant l'administration d'un traitement subséquent, calculé à partir des cinq dernières années, ainsi qu'un nombre plus élevé de personnes pouvant être exposées à la bendamustine.

L'INESSS considère que la majorité des hypothèses émises par le fabricant sont réalistes. Toutefois, seul l'impact budgétaire relatif à l'ajout d'une indication reconnue pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire au rituximab est considéré. De fait, les patients dont la maladie est récidivante sont exclus. Les hypothèses modifiées sont notamment les suivantes.

- Traitement d'association avec l'obinutuzumab : L'INESSS considère dans son analyse que la bendamustine constitue le seul traitement qui peut être associé à l'obinutuzumab. En conséquence, en raison de l'administration antérieure de la bendamustine, il est supposé qu'une proportion importante de patients ne devrait pas y être exposée avant au moins deux ans. Cette modification diminue de façon importante les coûts estimés. L'incertitude entourant ce paramètre a fait l'objet d'analyse de sensibilité.
- Coût de traitement par patient : Ce coût est estimé à partir de la survie sans progression médiane de l'étude GADOLIN. Celui-ci est jugé surestimé, car il considère que près de ■ % des patients se verraient recevoir le traitement total. Un coût inférieur est retenu par l'INESSS, celui-ci étant basé sur les résultats de l'analyse pharmacoéconomique, correspondant à 69 979 \$ par patient. Cette modification diminue les coûts estimés.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 3 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements durant les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'obinutuzumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 49 patients seraient traités au cours de ces années.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients et d'une association de patients au cours de l'évaluation.

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

Les personnes atteintes d'un lymphome folliculaire réfractaire au rituximab sont confrontées à un pronostic sombre à court ou moyen terme, tant pour leur qualité de vie que pour leur espérance de vie. La maladie entraîne notamment de la fatigue, une perte d'appétit, de la fièvre, des sueurs nocturnes, de la douleur et des infections fréquentes. Ces symptômes gênent les patients de façon plus ou moins importante dans l'exécution de leurs activités quotidiennes. La plupart des personnes atteintes mentionnent aussi que les incertitudes quant à l'avenir et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment peur, stress, anxiété, problèmes de concentration et dépression, sans compter les répercussions sur leur vie familiale. Les chimiothérapies disponibles actuellement ont une efficacité limitée et un profil de toxicité important. Les patients témoignent donc de la nécessité d'avoir accès à de nouveaux traitements efficaces et sécuritaires. Dans ce contexte, l'accès à une thérapie qui retarde de façon significative la progression de la maladie ou le décès est jugé très important. De plus, certains patients sont prêts à tolérer les effets indésirables d'une thérapie si celle-ci stabilise la maladie, prolonge la survie et améliore la symptomatologie, ce qui leur donne l'espoir d'une meilleure qualité de vie. Ainsi, l'association O/B-O répond à un besoin thérapeutique recherché par les patients.

Perspective du clinicien

Le lymphome folliculaire est une maladie indolente. Les traitements sont amorcés lorsque la maladie progresse ou que des symptômes apparaissent. Ils consistent principalement en diverses chimiothérapies combinées au rituximab. Leur efficacité est limitée et leur profil de toxicité est important. Ainsi, lorsque la maladie progresse pendant ou au cours des 6 mois suivant l'administration d'un traitement à base de rituximab, il n'y a pas de traitement de référence. Des chimiothérapies sans rituximab sont administrées. La bendamustine constitue l'une de ces options, mais elle n'est pas inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*. L'obinutuzumab, autre anticorps anti-CD20, possède un mode d'action légèrement distinct de celui du rituximab. Son usage en association avec la bendamustine constituerait une option thérapeutique additionnelle. Les données d'efficacité et d'innocuité de ce produit proviennent d'une étude d'un niveau de preuve élevé. L'ampleur du bénéfice observé sur la survie sans progression (11,7 mois à 15,2 mois) est considérée comme importante. De plus, l'obinutuzumab ne semble pas entraîner des effets indésirables additionnels à ceux de la bendamustine, et ces derniers peuvent être pris en charge. Finalement, la qualité de vie des patients ne semble pas se détériorer avec cette thérapie et elle pourrait même s'améliorer. Il est déploré par certains cliniciens que seules des données probantes concernant l'obinutuzumab en association avec la bendamustine soient disponibles et que Santé Canada ait approuvé exclusivement cette combinaison quand, en pratique, certains patients bénéficieraient de son association avec une autre chimiothérapie en raison de l'usage antérieur de la bendamustine.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite à la *Liste des médicaments – Établissements*. Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle. Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources. Ils témoignent d'une grande préoccupation quant au fardeau financier que l'ajout d'une indication à ce médicament à la liste imposerait aux établissements de santé.

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

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modeste quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité, alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures rendant possible le débat démocratique : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive, de même que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

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

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines; néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence le fait que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen, il serait raisonnable de convenir que l'association O/B-O représente une option thérapeutique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet d'améliorer la survie sans progression, comparativement à la bendamustine, chez certains patients atteints d'un lymphome folliculaire réfractaire au rituximab. De plus, ce traitement pourrait même améliorer leur qualité de vie par rapport la bendamustine.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis qu'il est raisonnable d'ajouter une indication reconnue à Gazyva^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire au rituximab.

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

Motifs de la position unanime

- L'association O/B-O retarde la progression de la maladie de 11,7 mois à 15,2 mois comparativement à la bendamustine, ce qui est jugé cliniquement important.
- Une proportion semblable de patients traités avec l'association O/B-O et la bendamustine obtiennent une réponse tumorale objective, mais la durée de la réponse est en faveur de l'association O/B-O.
- La toxicité de cette thérapie est importante, mais elle apparaît relativement semblable à celle de la bendamustine.
- Les données de qualité de vie évaluées laissent présager que l'usage de l'association O/B-O ne nuit pas à la qualité de vie des patients et pourrait améliorer les symptômes associés à la maladie, comparativement à la bendamustine.
- L'association O/B-O constituerait une option additionnelle de traitement qui pourrait combler un besoin de santé important chez certains patients réfractaires au rituximab.
- Le coût de traitement avec l'association O/B-O est élevé. Cependant, avec un ratio coût-utilité différentiel de 61 231 \$/QALY gagné selon une perspective sociétale ou de 69 047 \$/QALY gagné selon une perspective d'un ministère de la santé, le rapport entre le coût et l'efficacité de cette association comparativement à la bendamustine est jugé acceptable. Son efficience par rapport à l'ensemble des chimiothérapies administrées à ce stade de la maladie n'est toutefois pas connue.

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

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ L'usage de l'association O/B-O pour cette indication engendrerait un impact budgétaire d'environ 3 M\$ sur trois ans sur le budget des établissements. |
|--|

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et coll.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
- **Cheson BD, Trask PC, Gribben JG, et coll.** Health-related quality of life and symptoms in patients with rituximab-refractory indolent non-hodgkin lymphoma treated in the phase III GADOLIN study with obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone. *Ann Hematol* 2017; 96(2):253-9.
- **Cheson BD, Trneny M, Bouabdallah K, et coll.** Obinutuzumab plus bendamustine followed by obinutuzumab maintenance prolongs overall survival compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-hodgkin lymphoma: Updated results of the GADOLIN Study. *Blood* 2016; 128:615 [En ligne. Page consultée le 24 avril 2017] : <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/615>.
- **HoffMann-La Roche Limitée.** Monographie de produit de Gazyva^{MC}, Mississauga; décembre 2016. [En ligne. Page consultée le 8 mai 2017] : http://www.rochecanada.com/content/dam/roche_canada/fr_CA/documents/Research/ClinicalTrialsForms/Products/ConsumerInformation/MonographsandPublicAdvisories/Gazyva/Gazyva_PM_F.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Treanda^{MC} – Lymphome non hodgkinien indolent. Québec, Qc : INESSS;2013. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2013/Treanda_LNHi_2013_06_CAV.pdf
- **Sehn LH, Chua N, Mayer J, et coll.** Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(8):1081-93.
- **Wild D, Walker M, Pettengell R et coll.** PCN62 Utility elicitation in patients with follicular lymphoma. *Value in Health* 2006; 9(6):A294.

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

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

OPDIVO^{MC} et YERVOY^{MC} – Mélanome avancé ou métastatique

OCTOBRE 2017

Marques de commerce : Opdivo et Yervoy

Dénominations communes : Nivolumab et ipilimumab

Fabricant : B.M.S.

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 10 mg/ml (4 ml et 10 ml) et 5 mg/ml (10 ml et 40 ml)

Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Opdivo^{MC} en association avec Yervoy^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du mélanome au stade localement avancé, non résecable ou métastatique.

À l'intention du public

Opdivo^{MC} et Yervoy^{MC} sont des immunothérapies utilisées pour traiter le mélanome inopérable ou métastatique, la forme la plus agressive de cancer de la peau. Cette maladie grave, qui progresse rapidement, touche une population relativement jeune. À ce stade de la maladie, il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Tout comme les autres traitements actuels, Opdivo^{MC} et Yervoy^{MC} ne visent qu'à ralentir la progression de la maladie, à prolonger la survie ou à améliorer le confort des patients.

Opdivo^{MC} et Yervoy^{MC} peuvent être donnés en même temps dès que la maladie atteint un stade où elle ne peut plus être opérée ou que des métastases sont présentes. Actuellement, selon le type de mélanome dont ils sont atteints, les patients peuvent recevoir une immunothérapie seule (Opdivo^{MC}, Keytruda^{MC}, Yervoy^{MC}) ou une thérapie ciblée seule (Tafinlar^{MC}, Zelboraf^{MC}) ou en association (Tafinlar^{MC}/Mekinist^{MC}, Zelboraf^{MC}/Cotellic^{MC}).

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité d'Opdivo^{MC} en association avec Yervoy^{MC} repose principalement sur une étude dont la qualité est satisfaisante. Les résultats semblent indiquer que cette association pourrait retarder la progression de la maladie ou le décès d'environ 4,6 mois, comparativement à Opdivo^{MC} seul. Toutefois, l'association Opdivo^{MC}/Yervoy^{MC} est très difficile à tolérer et elle ne semble pas améliorer la qualité de vie des patients par rapport à Opdivo^{MC} seul. Par conséquent, il paraît essentiel de cibler le sous-groupe de patients qui pourraient le plus bénéficier de l'association Opdivo^{MC}/Yervoy^{MC}.

Le coût de traitement avec l'association Opdivo^{MC}/Yervoy^{MC} est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie), lorsqu'il est comparé à Opdivo^{MC} seul, suggère qu'il est plus coûteux et moins bénéfique que ce dernier, traitement qui n'a pas été jugé coût-efficace par rapport à une chimiothérapie. L'INESSS estime qu'au cours des trois prochaines années, le remboursement de l'association Opdivo^{MC}/Yervoy^{MC} entraînerait des dépenses d'environ 12,1 millions de dollars.

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

pour les établissements de santé.

Bien que le mélanome ne puisse pas être guéri à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches aidants de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le prix du médicament est élevé par rapport aux bienfaits démontrés, l'INESSS recommande au ministre de ne pas rembourser l'association Opdivo^{MC}/Yervoy^{MC}.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le nivolumab est un anticorps monoclonal recombinant humain qui s'administre par voie intraveineuse. Il est conçu pour bloquer l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmé 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales. La liaison des ligands au récepteur PD-1 situé à la surface des lymphocytes T limite l'activité et la surveillance immunologique de ces derniers dans les tissus périphériques ainsi que la production de cytokines. En inhibant cette liaison, le nivolumab permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactive la réponse immunitaire antitumorale.

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal humain de la sous-classe des IgG1, qui se lie spécifiquement à l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) et qui s'administre par voie intraveineuse. En bloquant cet antigène, l'ipilimumab réduit le mécanisme naturel d'inhibition du système immunitaire, ce qui permet aux cellules effectrices du système immunitaire de maintenir leur activité contre les cellules tumorales.

Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour le nivolumab, dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'avérer son bienfait clinique, pour l'indication suivante : « en association avec l'ipilimumab, pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique chez les adultes qui n'ont reçu aucun traitement antérieur ». Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS d'Opdivo^{MC} en association avec Yervoy^{MC}.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le mélanome est la forme la plus agressive de cancer de la peau. Au Québec, en 2016, environ 1 000 nouveaux cas de mélanomes ont été diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 300. La majorité des mélanomes sont diagnostiqués à un stade précoce (84 %) et sont efficacement traités par la chirurgie. Chez 10 % à 25 % des patients, le mélanome est identifié à un stade avancé non résécable ou métastatique ou évolue vers ces stades. L'espérance de vie est alors faible. Avant l'avènement des thérapies ciblées et des immunothérapies, la survie médiane globale était d'environ 6 mois et les taux de survie à 1 an et à 5 ans, d'environ 25 % et 10 %, respectivement (Korn 2008, McDermott 2014).

Les options thérapeutiques de première intention, à visée palliative, varient principalement selon le statut mutationnel du gène BRAF. Environ 50 % des mélanomes présentent une mutation somatique dans ce gène. Lorsque le mélanome n'exprime pas de mutation du gène BRAF, les principales options de traitement sont le pembrolizumab et le nivolumab, deux immunothérapies ciblant le PD-1. L'ipilimumab est également une option. En présence d'une mutation BRAF V600, les choix possibles sont de cibler la voie BRAF/MEK ou d'utiliser une immunothérapie. Ainsi, les associations dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib, de même que le pembrolizumab, sont les traitements standards de première intention. Le dabrafénib ou le vémurafénib en monothérapie et l'ipilimumab sont également des options de traitements.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude CheckMate 067 (Larkin 2015, EMA 2016), complétée par des données supplémentaires (Larkin 2017, Schadendorf 2015), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude CheckMate 067 est 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 nivolumab en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab à celles de l'ipilimumab seul. Cette étude a été réalisée chez 945 adultes atteints d'un mélanome au stade localement avancé, non résécable ou métastatique, dont le gène BRAF est muté ($n = 300$) ou de type sauvage ($n = 645$). Les sujets devaient présenter un bon état de santé global (ECOG 0 ou 1) et ne devaient pas avoir reçu de traitement antérieur contre la maladie avancée. La répartition aléatoire (1:1:1) a été effectuée par stratification, notamment selon le statut mutationnel du gène BRAF et l'expression tumorale de PD-L1, d'après l'un des schémas posologiques suivants :

- le nivolumab à une dose de 3 mg/kg tous les 14 jours jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable;
- l'ipilimumab à une dose de 3 mg/kg tous les 21 jours pour un maximum de 4 doses;
- l'ipilimumab à une dose de 3 mg/kg en association avec le nivolumab à une dose 1 mg/kg tous les 21 jours pour 4 doses, puis du nivolumab en monothérapie à une dose de 3 mg/kg tous les 14 jours jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

La poursuite de tous les traitements était toutefois permise après la progression initiale, et ce, à la discrétion des investigateurs. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement, mais les doses ne pouvaient être réduites. Les patients du groupe ipilimumab ne pouvaient recevoir le nivolumab

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

seul ou en association à la progression de la maladie. Les paramètres d'évaluation principaux sont la survie sans progression évaluée par les investigateurs et la survie globale. Les principaux résultats obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian d'environ 12,5 mois sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CheckMate 067 (Larkin 2015, EMA 2016)

Paramètre d'efficacité	Nivolumab/ ipilimumab (n = 314)	Nivolumab (n = 316)	Ipilimumab (n = 315)
ANALYSE FINALE DE LA SURVIE SANS PROGRESSION : SUIVI MÉDIAN D'ENVIRON 12,5 MOIS			
Survie médiane sans progression selon les investigateurs	11,5 mois	6,9 mois	2,9 mois
RRI (IC99,5 %) valeur p c. ipi	0,42 (0,31 à 0,57) p < 0,001 ^a	0,57 (0,43 à 0,76) p < 0,001 ^a	---
RRI (IC95 %) c. nivo	0,74 (0,60 à 0,92)	---	---
Réponse tumorale objective ^b	57,6 %	43,7 %	19 %
Valeur p c. ipi	p < 0,001	p < 0,001	---
ANALYSE DE SOUS-GROUPES SELON L'EXPRESSION DE PD-L1			
Survie médiane sans progression chez les PD-L1 ≥ 5 % ^c	14,0 mois	14,0 mois	3,9 mois
RRI (IC95 %) c. ipi ^d	0,41 (0,26 à 0,65)	0,43 (0,28 à 0,66)	---
c. nivo ^d	0,96 (0,58 à 1,58)	---	---
Survie médiane sans progression chez les PD-L1 < 5 % ^e	11,2 mois	5,3 mois	2,8 mois
RRI (IC95 %) c. ipi ^d	0,41 (0,32 à 0,53)	0,59 (0,46 à 0,75)	---
c. nivo ^d	0,70 (0,54 à 0,91)	---	---
ANALYSE DE SOUS-GROUPES SELON LE STATUT MUTATIONNEL DU GÈNE BRAF			
Survie médiane sans progression chez les BRAF de type sauvage	11,2 mois	7,9 mois	2,8 mois
RRI (IC95 %) c. ipi	0,41 (0,32 à 0,53)	0,50 (0,39 à 0,63)	---
c. nivo ^d	0,82 (0,63 à 1,07)	---	---
Survie médiane sans progression chez les BRAF mutés	11,7 mois	5,6 mois	4,0 mois
RRI (IC95 %) c. ipi	0,47 (0,32 à 0,68)	0,77 (0,54 à 1,09)	---
c. nivo ^d	0,61 (0,42 à 0,90)	---	---

c. : Comparativement à; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Les résultats obtenus pour cette comparaison ont atteint le seuil de significativité prédéfini de 0,005.

b Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009).

c Au moins 5 % des cellules tumorales expriment PD-L1.

d Ces données proviennent de l'European Medicines Agency (Opdivo), 2016.

e Moins de 5 % des cellules tumorales expriment PD-L1.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et sa qualité méthodologique est jugée satisfaisante, malgré certaines limites qui pourraient affecter sa validité interne.
- Le risque de biais de sélection et de performance est jugé faible. L'étude inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes, très peu d'entre eux ont été perdus de vue au suivi, peu de déviations importantes au protocole ont été observées et les analyses

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

- d'efficacité ont été effectuées en intention de traiter.
- Des biais d'attrition et de détection sont possibles :
 - la proportion de patients ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est très élevée dans le groupe nivolumab/ipilimumab, alors qu'elle est beaucoup plus faible avec le nivolumab et l'ipilimumab en monothérapie (38,3 % contre 8,6 % et 15,1 %). Selon les experts, ces abandons reflèteraient possiblement ce qui serait vu en clinique.
 - bien que l'insu semble avoir été préservé, les effets indésirables différentiels pourraient l'avoir compromis. L'effet de cet élément sur les résultats est inconnu, mais pourrait avoir favorisé l'association, étant donné que les paramètres subjectifs ont été évalués par les investigateurs.
 - Les principaux paramètres d'évaluation sont pertinents dans le contexte du mélanome avancé ou métastatique.
 - Les méthodes statistiques utilisées afin de contrôler l'inflation du risque alpha pour les paramètres principaux et le paramètre secondaire de la réponse tumorale objective sont adéquates. Aucune correction statistique n'a été effectuée pour les autres paramètres secondaires ni pour les analyses de sous-groupes, ce qui pourrait limiter leur interprétation.
 - L'évaluation de la réponse a été réalisée selon les critères standards *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009), qui ne sont pas spécifiques à l'immunothérapie et ne tiennent pas compte des pseudoprogessions.

Au regard de la validité externe, les éléments suivants ont été relevés :

- Le traitement comparateur choisi, l'ipilimumab, est jugé acceptable, car il s'agissait de l'un des traitements qui pouvaient être administrés à ce stade de la maladie lorsque l'étude a débuté. Toutefois, cette comparaison n'est plus d'intérêt, car l'ipilimumab est très rarement administré en première intention. L'INESSS déplore que la comparaison principale de l'étude n'ait pas été effectuée entre l'association nivolumab/ipilimumab et le nivolumab. Le comparateur choisi limite l'interprétation des résultats et leur transposabilité au contexte québécois. Il s'agit d'une entorse importante à la validité externe.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian d'environ 60 ans, étaient majoritairement atteints d'un mélanome avancé de stade M1c (58 %) sans mutation du gène BRAF (68,5 %) et avaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 (73,2 %). Environ 36 % des patients présentaient un taux de lactate déshydrogénase au-dessus de la limite supérieure de la normale.
- Le PD-L1 est exprimé par au moins 5 % des cellules tumorales (PD-L1 $\geq$ 5 %) chez 23,6 % des patients dont l'échantillon a pu être évalué (89,2 %).
- Il s'agit d'une population jugée hétérogène, mais représentative de celle qui serait traitée au Québec. Notons toutefois que le pourcentage de patients présentant un mélanome BRAF muté est jugé peu élevé dans cette étude; celui-ci serait de l'ordre d'environ 50 % au Québec.

Les résultats démontrent que l'association nivolumab/ipilimumab et le nivolumab en monothérapie améliorent respectivement de 8,6 mois et de 4 mois la survie sans progression des patients par rapport à l'ipilimumab, lorsqu'ils sont administrés en première intention de traitement d'un mélanome avancé non résecable ou métastatique. Ces gains sont jugés cliniquement significatifs. Comme il est souvent observé dans le cas des immunothérapies, les courbes de survie sans progression ne se dissocient qu'après 3 mois de traitement. Les

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

résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinis portent à croire que l'effet favorable de l'association et du nivolumab sur la survie sans progression, par rapport à l'ipilimumab, est présent, quelles que soient les caractéristiques initiales des patients. Enfin, ces deux traitements permettent à davantage de patients d'obtenir une réponse tumorale objective comparativement à l'ipilimumab.

Les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'association nivolumab/ipilimumab comparativement au nivolumab et à l'ipilimumab (≥ 10 % de différence) sont la diarrhée (44,1 % contre 19,2 % et 33,1 %), les éruptions cutanées (40,3 % contre 25,9 % et 32,8 %), les nausées (25,9 % contre 13,1 % et 16,1 %), la pyrexie (18,5 % contre 5,8 % et 6,8 %), l'élévation des enzymes ALT (17,6 % contre 3,8 % et 3,9 %) et AST (15,3 % contre 3,8 % et 3,5 %) et l'hypothyroïdie (15,0 % contre 8,6 % et 4,2 %). Des effets indésirables de grade 3 ou plus liés au traitement sont rapportés chez 55 % des patients recevant l'association, comparativement à 16,3 % et à 27,3 % de ceux recevant le nivolumab et l'ipilimumab respectivement. Les plus fréquents avec l'association sont la diarrhée (9,3 %), l'élévation des enzymes ALT (8,3 %) et AST (6,1 %), les colites (7,7 %), les éruptions cutanées (4,8 %) et la fatigue (4,2 %). En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison de la toxicité, elle est largement supérieure dans le groupe recevant l'association (38,3 % contre 8,6 % et 15,1 %). La diarrhée et la colite sont les principaux effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement. Notons également que l'usage d'agents immunomodulateurs et d'agents immunosuppresseurs pour contrer les effets indésirables est plus fréquent dans le groupe recevant l'association nivolumab/ipilimumab que dans ceux recevant le nivolumab ou l'ipilimumab. L'INESSS considère que la toxicité de l'association nivolumab/ipilimumab est très importante et que ce traitement est difficile à tolérer. Bien que les effets indésirables qu'il provoque soient connus, ceux-ci mènent très fréquemment à l'arrêt du traitement. À cet égard, les troubles gastro-intestinaux figurent parmi les effets indésirables les plus difficiles à tolérer. L'INESSS est d'avis que son profil d'innocuité est défavorable par rapport à celui du nivolumab.

Les données finales de survie globale de l'étude CheckMate 067 ont été présentées au congrès annuel de l'American Association for Cancer Research (AACR) en 2017 (Larkin). Les principaux résultats obtenus après un suivi minimal de 28 mois sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats de l'analyse finale de survie globale de l'étude CheckMate 067 (Larkin 2017)

Paramètre d'efficacité	Nivolumab/ ipilimumab (n = 314)	Nivolumab (n = 316)	Ipilimumab (n = 315)
ANALYSE FINALE DE LA SURVIE GLOBALE : POPULATION EN INTENTION DE TRAITER, SUIVI MINIMAL DE 28 MOIS			
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	20 mois
RRI (IC98 %) valeur p c. ipi	0,55 (0,42 à 0,72) p < 0,001 ^a	0,63 (0,48 à 0,81) p < 0,001 ^a	---
RRI (IC95 %) c. nivo	0,88 (0,69 à 1,12)	---	---
ANALYSE DE SOUS-GROUPES DE LA SURVIE GLOBALE SELON L'EXPRESSION DE PD-L1			
Survie médiane globale chez les PD-L1 ≥ 5 % ^b	Non atteinte	Non atteinte	28,9 mois
RRI (IC95 %) c. nivo	1,05 (0,61 à 1,83)	---	---
Survie médiane globale chez les PD-L1 < 5 % ^c	Non atteinte	Non atteinte	18,5 mois
RRI (IC95 %) c. nivo	0,84 (0,63 à 1,12)	---	---
ANALYSE DE SOUS-GROUPES DE LA SURVIE GLOBALE SELON LE STATUT MUTATIONNEL DU GÈNE BRAF			
Survie médiane globale chez les BRAF de type sauvage	Non atteinte	Non atteinte	18,5 mois
RRI (IC95 %) c. nivo	0,97 (0,74 à 1,28)	---	---
Survie médiane globale chez les BRAF mutés	Non atteinte	Non atteinte	24,6 mois
RRI (IC95 %) c. nivo	0,71 (0,45 à 1,13)	---	---

c. : Comparativement à; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Les résultats obtenus par cette comparaison ont atteint le seuil de significativité prédéfini de 0,02.

b Au moins 5 % des cellules tumorales expriment PD-L1.

c Moins de 5 % des cellules tumorales expriment PD-L1.

Les résultats de cette analyse démontrent que l'association nivolumab/ipilimumab et le nivolumab améliorent de façon cliniquement significative la survie globale des patients par rapport à l'ipilimumab. Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinies montrent que l'effet favorable de l'association et du nivolumab sur la survie globale est observé indépendamment des caractéristiques initiales des patients. Enfin, les médianes de survie sans progression ainsi que les pourcentages de patients ayant obtenu une réponse tumorale objective observés lors de cette analyse confirment ceux rapportés par Larkin (2015). La durée médiane de ces réponses semble également en faveur de l'association et du nivolumab. Quant à l'innocuité, il n'y a pas eu d'effets indésirables additionnels significatifs rapportés au cours de cette période de suivi.

L'abrégé de publication de Schadendorf présente les données de qualité de vie obtenues chez les patients de l'étude CheckMate 067. Le questionnaire utilisé, soit le *Quality-of-life Questionnaire Core module 30* (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), est reconnu et validé. Notons qu'au moins 53 % des patients ont rempli le questionnaire jusqu'à la semaine 67. De façon générale, il semble notamment ressortir de cette analyse que la qualité de vie des patients diminue dans les 3 groupes au début du traitement, mais celle-ci s'améliorerait par la suite pour atteindre les valeurs initiales entre les semaines 25 (nivolumab) et 31 (nivolumab/ipilimumab). L'INESSS est d'avis que les données disponibles laissent présager que l'association nivolumab/ipilimumab entraînerait une

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

détérioration de la qualité de vie rapportée par les patients, comparativement au nivolumab, tandis qu'elle serait semblable entre celle-ci et l'ipilimumab. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec une extrême prudence, car ils sont très fragmentaires.

Comparaison entre l'association nivolumab/ipilimumab et le nivolumab

Le comparateur jugé le plus approprié pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association nivolumab/ipilimumab pour cette indication est un traitement ciblant le PD-1 en monothérapie. Bien que l'étude CheckMate 067 n'ait pas la puissance nécessaire pour réaliser une comparaison entre l'association nivolumab/ipilimumab et le nivolumab, une analyse exploratoire prévue au protocole a été effectuée. Les résultats obtenus de cette comparaison sur la population globale de l'étude indiquent un bénéfice significatif sur la survie sans progression, en faveur de l'association. En ce qui concerne la survie globale, aucune différence n'a été décelée entre les groupes.

Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinies selon l'expression tumorale de PD-L1 en utilisant 5 % comme seuil de positivité portent toutefois à croire qu'un avantage sur la survie sans progression en faveur de l'association est observé seulement lorsque l'expression tumorale de PD-L1 est $< 5\%$. Aucune différence n'est perceptible entre les groupes lorsque le seuil d'expression tumorale de PD-L1 est $\geq 5\%$, ce qui semble indiquer une efficacité similaire. Notons que les courbes de survie sans progression s'entrecroisent tout au long du suivi. L'INESSS est d'avis que même si le PD-L1 n'est pas le biomarqueur idéal, ces résultats témoignent d'une certaine plausibilité biologique. Les résultats d'analyses de sous-groupes selon le statut mutationnel du gène BRAF semblent quant à eux indiquer un avantage sur la survie sans progression en faveur de l'association en présence d'une mutation BRAF, mais seule une tendance numérique vers un bénéfice est détectée lorsque le gène BRAF est de type sauvage. L'INESSS ne peut, pour l'instant, expliquer ce résultat avec certitude, mais estime qu'il serait difficile de discriminer les patients sur la base de leur statut BRAF. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

Quant à la survie globale, les résultats de l'analyse selon l'expression de PD-L1 et le statut mutationnel du gène BRAF ne semblent pas dégager d'avantage à l'usage de l'un ou l'autre des traitements, bien que les estimations ponctuelles soient en faveur de l'association, à l'exception du sous-groupe formé des PD-L1 $\geq 5\%$, où l'estimation ponctuelle est en faveur du nivolumab. Notons que même si les patients recevant l'ipilimumab ne pouvaient obtenir le nivolumab seul ou en association à la progression de la maladie, l'usage du pembrolizumab après la progression chez 42 % des patients ayant reçu initialement l'ipilimumab, et de l'ipilimumab chez 26 % de ceux ayant reçu le nivolumab, pourrait avoir défavorisé l'association. Enfin, l'association semble permettre à davantage de patients d'obtenir une réponse tumorale objective comparativement au nivolumab, que ces derniers soient PD-L1 $\geq 5\%$ (72 % contre 58 %) ou PD-L1 $< 5\%$ (55 % contre 41 %). Quant à l'innocuité, l'INESSS est d'avis que le profil de l'association nivolumab/ipilimumab est défavorable par rapport à celui du nivolumab. Mentionnons également que bien qu'une stratification selon ces éléments ait été effectuée lors de la répartition aléatoire, les analyses de sous-groupes sont tout de même exploratoires, elles ont une faible puissance statistique et ont été réalisées sans ajustement pour la multiplicité des analyses, ce qui peut en limiter la portée.

En somme, même si l'association nivolumab/ipilimumab est efficace en première intention de traitement chez tous les patients atteints d'un mélanome avancé non résecable ou

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

métastatique, sa toxicité très importante fait qu'il apparaît essentiel de cibler les patients qui ont le plus de chance d'avoir des bénéfices significatifs avec ce traitement. Par conséquent, en dépit des incertitudes très importantes quant à l'efficacité différentielle de l'association nivolumab/ipilimumab par rapport au nivolumab en monothérapie et des limites statistiques des analyses de sous-groupes selon l'expression tumorale de PD-L1, l'INESSS considère que les patients dont moins de 5 % des cellules tumorales expriment PD-L1 sont ceux chez lesquels l'efficacité du traitement pourrait en compenser les effets indésirables délétères.

Besoin de santé

Au Québec, différentes options thérapeutiques sont disponibles en première intention pour le traitement des patients atteints d'un mélanome avancé non résecable ou métastatique selon le statut mutationnel BRAF de la tumeur. Le choix de l'un ou l'autre de ces traitements dépend de plusieurs facteurs, notamment de l'agressivité de la maladie et de l'état de santé global du patient. L'association nivolumab/ipilimumab constituerait une option thérapeutique supplémentaire pour ces patients dont le besoin de santé est important. Toutefois, la toxicité très élevée de ce traitement fait qu'il devrait être réservé à ceux qui pourraient le plus en bénéficier.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que le nivolumab en association avec l'ipilimumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention du mélanome avancé non résecable ou métastatique, dont le pourcentage de cellules exprimant PD-L1 est inférieur à 5 %.

Motifs de la position majoritaire

- Les données provenant de l'étude CheckMate 067 démontrent la supériorité de l'association nivolumab/ipilimumab par rapport à l'ipilimumab, en qui concerne tant la survie sans progression que la survie globale des patients. Les gains obtenus, bien que cliniquement significatifs, ne sont plus pertinents dans la pratique actuelle, car l'ipilimumab n'est plus utilisé en première intention.
- Un gain de survie sans progression de 4,6 mois en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab par rapport au nivolumab est observé. Ce gain est jugé cliniquement significatif. Toutefois, une incertitude importante est présente quant à l'ampleur de l'effet, car la comparaison entre les deux traitements n'est qu'exploratoire.
- L'association nivolumab/ipilimumab n'améliore pas la survie globale des patients comparativement au nivolumab.
- La toxicité de l'association nivolumab/ipilimumab est très importante et ce traitement semble difficile à tolérer. Même si les effets indésirables qu'il provoque sont connus et peuvent être pris en charge, ceux-ci mènent très fréquemment à l'arrêt du traitement. La toxicité de l'association incite à une grande prudence.
- Bien que les analyses de sous-groupes selon l'expression tumorale de PD-L1 ne soient qu'exploratoires, les résultats portent à croire que l'association nivolumab/ipilimumab entraîne un bénéfice significatif sur la survie sans progression par rapport au nivolumab seulement chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 est inférieure à 5 %. Il n'y aurait pas d'avantage chez ceux dont l'expression

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

tumorale de PD-L1 est de 5 % ou plus.

- L'association nivolumab/ipilimumab constitue une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement de première intention du mélanome métastatique ou non résecable. Malgré un besoin clinique chez tous les patients, la toxicité très importante de ce traitement fait qu'il devrait être réservé à ceux dont les bénéfices anticipés excéderaient ceux du nivolumab.

Motifs de la position minoritaire

- Bien qu'un gain de 8,6 mois en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab soit observé par rapport à l'ipilimumab, ce comparateur n'est plus pertinent pour évaluer l'efficacité de l'association.
- La comparaison entre l'association nivolumab/ipilimumab et le nivolumab est exploratoire. L'étude CheckMate 067 n'avait pas la puissance statistique pour réaliser une telle comparaison. En conséquence, les résultats obtenus sont trop incertains pour tirer des conclusions.
- Des données comparant directement l'association nivolumab/ipilimumab et le nivolumab sont nécessaires.
- La toxicité de l'association nivolumab/ipilimumab est très importante. En absence de preuve démontrant une efficacité supérieure au nivolumab, une extrême prudence s'impose.

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

Le prix soumis d'une fiole de 40 mg et de 100 mg de nivolumab est de 782,22 \$ et de 1 955,56 \$, respectivement. Celui d'une fiole de 50 mg et de 200 mg d'ipilimumab est de 5 800 \$ et de 23 200 \$, respectivement. Pour une personne de 70 kg et de 1,73 m² de surface corporelle, le coût de traitement pour les 4 premiers cycles, de 21 jours, avec le nivolumab et l'ipilimumab est de 122 256 \$. Pour les cycles subséquents, de 14 jours, le coût de traitement avec le nivolumab en monothérapie est de 4 302 \$. Le coût de l'association pour les 84 premiers jours (4 cycles de 21 jours) est supérieur à celui du nivolumab (25 813 \$) et du pembrolizumab (26 400 \$). Le coût pour les périodes de 14 jours subséquentes est comparable à celui du nivolumab (4 302 \$) ou inférieur à celui du pembrolizumab (4 400 \$). Les pertes en médicament sont considérées dans le calcul des coûts selon la durée de stabilité du médicament.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association nivolumab/ipilimumab, comparativement à l'ipilimumab ou au pembrolizumab, pour le traitement de première intention du mélanome avancé non résecable ou métastatique. Cette analyse et ses résultats ne sont pas retenus par l'INESSS pour les raisons suivantes :

- La comparaison effectuée par rapport à l'ipilimumab ne permet pas d'évaluer adéquatement l'efficience de l'association pour l'indication demandée, les traitements anti-PD1 étant généralement préférés à ce stade de la maladie en raison de leur efficacité supérieure et de leur profil d'innocuité avantageux. De fait, il est attendu que l'association nivolumab/ipilimumab viendrait uniquement remplacer le pembrolizumab ou le nivolumab.
- La comparaison effectuée par rapport au pembrolizumab est jugée pertinente. Toutefois, celle-ci repose sur les résultats d'une comparaison indirecte non publiée n'ayant pas fait l'objet d'ajustement. Ces résultats sont trop incertains et ne peuvent être validés.

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

En cours d'évaluation, une seconde analyse a été soumise par le fabricant; elle compare l'association nivolumab/ipilimumab avec le nivolumab. Elle :

- repose sur un modèle de survie cloisonnée à 3 principaux états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, subdivisée en réponse complète ou partielle et en maladie stable, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 20 ans, représentant un horizon à vie pour une majorité de patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude CheckMate 067;
- inclut des valeurs d'utilité issues de la publication de Hogg (2010);
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables, des soins de fin de vie, ainsi que ceux de pertes de productivité.

Cette seconde analyse est retenue par l'INESSS pour évaluer l'efficience de l'association nivolumab/ipilimumab pour l'indication demandée.

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

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association nivolumab/ipilimumab comparativement au nivolumab pour le traitement de première intention du mélanome avancé non résecable ou métastatique

	Nivolumab/ ipilimumab	Nivolumab	Résultat différentiel
Fabricant (HORIZON TEMPOREL DE 20 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)			
Année de vie par patient			
QALY par patient			
Coût total par patient	\$	\$	\$
Ratio coût-efficacité différentiel			\$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel			\$/QALY gagné ^a
Analyses de sensibilité	Déterministes	n.d.	
	Probabilistes	n.d.	
INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)			
Année de vie par patient	4,18	4,18	0,00
QALY par patient	3,20	3,21	-0,01
Coût total par patient	256 292 \$	231 070 \$	25 222 \$
Ratio coût-utilité différentiel			Dominé ^b
Analyses de sensibilité	Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	
Autres indicateurs pharmacoéconomiques		95 647 \$/QALY gagné ^c 2 408 \$ par mois additionnel de survie sans progression 132 915 \$ par patient additionnel ayant une réponse tumorale objective ^d	

AVG : année de vie gagnée; n.d. : non disponible; QALY : année de vie pondérée par la qualité.

- L'analyse principale du fabricant compare l'association nivolumab/ipilimumab à l'ipilimumab et au pembrolizumab. Le ratio coût-utilité différentiel de ces comparaisons est de \$/QALY gagné et de \$/QALY gagné, respectivement.
- Scénario dans lequel l'association nivolumab/ipilimumab est moins bénéfique que le nivolumab avec un coût plus élevé.
- Ratio différentiel estimé en considérant le gain de survie global médian de mois en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab estimé par le fabricant. Ce gain est plus de fois plus important que celui de survie sans progression observé dans l'étude CheckMate 067.
- Ratio différentiel estimé à partir du nombre de sujets à traiter pour obtenir une réponse complète ou partielle confirmée, déterminée selon les critères RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009).

Dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique. Toutefois, les données cliniques comparatives spécifiques à la sous-population atteinte d'un mélanome, dont le pourcentage de cellules exprimant PD-L1 est inférieur à 5 % et pour laquelle une valeur thérapeutique a été reconnue, n'ont pu être obtenues par l'INESSS. En conséquence, ces résultats constituent une approximation de l'efficacité de l'association. L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse susceptibles d'affecter l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- Gain de survie globale : Un gain médian en faveur de l'association nivolumab/ipilimumab d'environ mois est généré par l'analyse du fabricant. L'INESSS n'adhère pas à cette hypothèse, car aucune différence statistiquement significative n'est observée dans l'étude CheckMate 067. La reconnaissance ou non de ce gain constitue une source d'incertitude très importante.
- Horizon temporel : Celui de 20 ans est jugé trop long. Bien qu'un horizon temporel plus court réduise la capacité du modèle à capter l'ensemble des bénéfices cliniques différentiels et des coûts de la comparaison, il est d'avis que l'incertitude générée par une

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

extrapolation des données cliniques amoindrit la confiance envers les résultats qu'il obtient. Ainsi, l'INESSS juge qu'un horizon temporel de 10 ans constitue un compromis acceptable.

- Durée des traitements comparés : Une projection différente de cette durée est retenue, celle-ci accordant plus de poids aux données observées de l'étude CheckMate 067.
- Traitements subséquents : Ces derniers ont été intégrés dans le scénario de l'INESSS, notamment les inhibiteurs BRAF, dans les mêmes proportions que celles retrouvées dans l'étude CheckMate 067.

La modification de ces éléments fait que les ratios estimés par le fabricant se trouvent grandement affectés. L'association nivolumab/ipilimumab est ainsi dominée par le nivolumab; son coût de traitement est plus élevé que ce dernier, pour un nombre plus faible d'années de vie gagnées pondérées par la qualité.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres indicateurs pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables cliniques ou économiques et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité de l'association nivolumab/ipilimumab, comparativement au nivolumab. Malgré les limites de telles comparaisons, l'INESSS estime que le coût par mois additionnel de survie sans progression est acceptable. De plus, considérant le gain de survie sans progression médian en faveur de l'association et la faible puissance statistique de l'étude CheckMate 067, le scénario générant un ratio de 95 647 \$/QALY gagné ne peut être rejeté par l'INESSS. Toutefois, l'incertitude entourant la survie globale est trop importante pour que ces ratios contrebalancent les résultats de son scénario de base.

Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique

Selon l'INESSS, pour le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique, l'association nivolumab/ipilimumab est dominée par le nivolumab. Ce dernier est un traitement qui a été jugé non efficace pour cette même indication. Précisons que ces résultats constituent une approximation de l'efficacité de l'association pour le traitement des personnes atteintes d'un mélanome dont le pourcentage de cellules exprimant PD-L1 est inférieur à 5 %. Pour toutes ces raisons, l'INESSS considère que l'association nivolumab/ipilimumab ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

Test compagnon

L'administration de ce médicament requiert la réalisation d'analyses visant à mesurer l'expression de PD-L1 dans les échantillons tumoraux des patients. La réalisation d'environ 800 analyses sur un horizon de 3 ans engendrerait des coûts additionnels variant de 70 000 \$ à 90 000 \$.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement du nivolumab associé à l'ipilimumab, pour le traitement de première intention du mélanome avancé non résecable ou métastatique. Elle repose sur des données épidémiologiques, des écrits

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

scientifiques, ainsi que sur des hypothèses découlant de l'avis d'experts. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Le nombre de nouveaux cas de mélanome métastatique de stade localement avancé non résecable (IIIc) ou métastatique (IV) serait de 3,88 pour 100 000 personnes.
- Parmi ces patients, ■■■ % recevraient un traitement de première intention, correspondant à ■■■ patients à traiter annuellement au cours des 3 prochaines années.
- Les parts de marché présumées de l'association nivolumab/ipilimumab au cours des trois prochaines années seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ %. Celles-ci proviendraient du nivolumab, du pembrolizumab et de l'association tramétinib/dabrafénib.
- La durée de traitement de l'association nivolumab/ipilimumab serait d'environ ■■■ mois.

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab en association avec l'ipilimumab sur la *Liste des médicaments - Établissements* pour le traitement de première intention du mélanome avancé non résecable ou métastatique, dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est inférieur à 5 %

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT					
Fabricant ^a	Établissements	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Nombre de personnes	■■■	■■■	■■■	■■■
INESSS	Établissements	7 822 476 \$	11 204 986 \$	14 469 870 \$	33 497 332 \$
	Nombre de personnes	59	90	119	218 ^b
IMPACT NET					
Fabricant ^a	Établissements	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			■■■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■■■ \$
INESSS	Établissements	3 724 386 \$	4 067 383 \$	4 451 312 \$	12 243 081 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			8 898 821 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			16 105 592 \$

- a Les estimations ont été réalisées sans tenir compte du pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1, c'est-à-dire pour la population entière.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre, mais ne sont comptabilisés qu'une seule fois.
- c Les estimations ont été réalisées en considérant des parts de marché pour l'association réduites de 5 % et une proportion de patients traités par un inhibiteur BRAF en première intention réduite à 10 %.
- d Les estimations ont été réalisées en considérant des parts de marché pour l'association rehaussées de 10 % et une proportion de patients traités par un inhibiteur BRAF en première intention rehaussée à 30 %.

L'INESSS considère que la plupart des hypothèses émises par le fabricant sont réalistes. Toutefois, seul l'impact budgétaire relatif à la population de patients atteinte d'un mélanome dont le pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 est inférieur à 5 % est considéré. Les hypothèses modifiées sont les suivantes :

- Parts de marché : La connaissance du pourcentage de cellules tumorales exprimant PD-L1 a une valeur clinique qui justifie le choix de l'INESSS de rehausser les parts de marché. Ainsi pour la population considérée, elles seraient de 50 %, 58 % et 66 % pour les trois prochaines années. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Provenance des parts de marché : L'INESSS suppose que seuls le nivolumab et le pembrolizumab seraient remplacés par l'association nivolumab/ipilimumab. Cette modification réduit l'impact budgétaire.

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

- Durées des traitements : Celles retenues sont estimées, entre autres, à partir des données de l'analyse pharmacoéconomique. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Population atteinte de mélanome : En cohérence avec les précédentes évaluations de l'INESSS, un nombre inférieur de patients atteints a été considéré. Cette modification réduit légèrement l'impact budgétaire.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 12,2 M\$ (moyenne annuelle de 4,1 M\$) pourraient venir grever le budget des établissements dans les trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab en association avec l'ipilimumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 218 personnes seraient traitées au cours de ces années (nombre moyen annuel de 73 personnes).

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

L'ajout d'une indication reconnue au nivolumab en association avec l'ipilimumab représente pour le système de santé québécois un coût d'opportunité annuel moyen estimé à 4,1 M\$, pour le traitement de 73 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication à ces médicaments.

Coût d'opportunité lié à l'ajout de l'indication au nivolumab en association avec l'ipilimumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 4 076 184 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de première intention des patients atteints d'un mélanome localement avancé, non résécable ou métastatique	55 838 \$ en coût additionnel moyen par patient	73 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	59 075 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 614 \$/place	66 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	60 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	232 \$/jour	17 570 jours

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent de lettres reçues de groupes de patients au cours de l'évaluation.

Les personnes atteintes d'un mélanome localement avancé, non résécable ou métastatique, sont confrontées à un sombre pronostic, leur espérance de vie étant de moins de 5 ans. La majorité de ces personnes indiquent que la maladie provoque notamment de la douleur, de l'enflure, des cicatrices et une fatigue souvent très importante. Plusieurs d'entre elles souffrent également d'une perte de mobilité en raison de l'ablation de muscles ou de tissus lors de chirurgies. Cette maladie contraint des personnes souvent jeunes à restreindre leurs activités, à abandonner leur emploi ou à demeurer à la maison. La plupart des patients indiquent que les

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

incertitudes quant à l'avenir et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress, détresse émotionnelle, dépression et insomnie et contribuent à la détérioration de leur qualité de vie, sans compter l'impact sur leur vie familiale. Bien que des traitements soient actuellement disponibles à ce stade de la maladie, les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies efficaces. Ils font valoir que l'accès à un traitement efficace, même si celui-ci entraîne des effets indésirables importants, est essentiel et que les bénéfices l'emportent sur les risques. La plupart des patients déclarent qu'il existe des besoins avec leurs traitements actuels qui ne sont pas satisfaits et que le nivolumab en association avec l'ipilimumab leur offre de vraies chances de survie et de l'espoir.

Perspective du clinicien

Actuellement, les patients atteints d'un mélanome au stade localement avancé, non résécable ou métastatique, ont accès à quelques traitements en première intention selon le statut mutationnel du gène BRAF, l'agressivité de la maladie et leur état de santé. Les immunothérapies ciblant la voie de signalisation PD1/PD-L1, notamment le nivolumab, sont l'option thérapeutique généralement privilégiée. Les études ont démontré que ces traitements permettent à approximativement 35 % à 40 % des patients d'obtenir une réponse tumorale durable. Bien qu'il s'agisse des meilleurs traitements disponibles, la majorité des patients n'y répondent toutefois pas. Aussi de nouveaux traitements sont-ils nécessaires, et ce, plus particulièrement pour les patients dont la tumeur n'exprime pas de mutation du gène BRAF. Une étude de niveau de preuve élevé (CheckMate 067) démontre que lorsque le nivolumab est administré en association avec l'ipilimumab, la progression de la maladie est retardée d'environ 8 mois et demi et la survie globale des patients est prolongée, par rapport à l'ipilimumab en monothérapie. Cette association permet également à plus de patients d'obtenir une réponse objective. Toutefois, l'ipilimumab n'est pas un bon comparateur, car il est très peu administré en première intention. Malheureusement, l'étude CheckMate 067 est peu informative de l'efficacité réelle du traitement, car elle n'a pas été conçue pour comparer l'association au nivolumab. Des analyses exploratoires semblent néanmoins indiquer que celle-ci serait supérieure au nivolumab sur la survie sans progression. Toutefois son profil d'innocuité est nettement défavorable. À cet égard, même si l'association nivolumab/ipilimumab n'entraîne pas d'effets indésirables inattendus, ils surviennent beaucoup plus fréquemment et obligent l'arrêt du traitement chez un pourcentage élevé de patients. Par conséquent, il est primordial de cibler les patients qui pourraient le plus bénéficier de l'association nivolumab/ipilimumab. Les résultats semblent indiquer que seuls les patients ayant une expression tumorale de PD-L1 inférieure à 5 % pourraient avoir des bénéfices qui excèdent ceux du nivolumab.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle. Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources. Ils témoignent d'une grande préoccupation quant au fardeau financier que l'ajout d'une indication à ces médicaments à la liste imposerait aux établissements de santé.

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

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modeste quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité, alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures rendant possible le débat démocratique : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive, de même que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique, en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

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

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme en ce qui concerne d'autres maladies. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines; néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence le fait que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen il serait raisonnable de convenir que le nivolumab en association avec l'ipilimumab représente une option thérapeutique qui peut sembler significative, puisqu'elle permet de retarder la progression de la maladie chez les patients atteints d'un mélanome à un stade localement avancé, non résécable ou métastatique, qui n'ont jamais reçu de traitement. Toutefois, la toxicité très importante de l'association fait que le rapport entre les risques et les bénéfices est souvent défavorable par rapport au nivolumab seul. De plus, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu des prix soumis par le fabricant.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'il n'est pas raisonnable d'ajouter une indication à Opdivo^{MC} en association avec Yervoy^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du mélanome non résécable ou métastatique dont la proportion de cellules exprimant PD-L1 est inférieure à 5 %.

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

Motifs de la position unanime

- L'association nivolumab/ipilimumab semble retarder la progression de la maladie comparativement au nivolumab. L'ampleur du gain est toutefois très incertaine en raison du devis de l'étude CheckMate 67.
- L'association nivolumab/ipilimumab ne semble pas améliorer la survie globale des patients comparativement au nivolumab.
- La toxicité de l'association nivolumab/ipilimumab est très importante et ce traitement semble difficile à tolérer. La toxicité de l'association incite à une grande prudence.
- L'association nivolumab/ipilimumab semble entraîner un bénéfice significatif sur la survie sans progression par rapport au nivolumab seulement chez les patients dont l'expression tumorale de PD-L1 est inférieure à 5 %. Il n'y aurait pas d'avantage chez ceux dont l'expression tumorale de PD-L1 est de 5 % ou plus.
- L'association nivolumab/ipilimumab constitue une option thérapeutique supplémentaire pour le traitement de première intention du mélanome métastatique ou non résécable. Malgré un besoin clinique, la toxicité très importante de ce traitement fait qu'il devrait être réservé aux patients pour qui ses bénéfices

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

excèderaient ceux du nivolumab.

- L'association est dominée par le nivolumab; son coût de traitement est plus élevé que ce dernier, pour un nombre plus faible d'années de vie gagnée pondérées par la qualité.
- Sur trois ans, l'ajout d'une indication reconnue au nivolumab en association avec l'ipilimumab conduirait à un impact budgétaire net de 12,1 M\$. Celui-ci pourrait varier de 8,9 M\$ à 16,1 M\$.
- Dans une perspective de justice distributive, l'ajout d'une indication reconnue à ces médicaments ne constituerait pas une décision responsable, juste et équitable.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-47.
- **European Medicines Agency.** CHMP Variation assessment report for nivolumab (Opdivo). EMEA/H/C/003985/II/0003. 1 avril 2016. Disponible à: <http://www.ema.europa.eu>.
- **Hamid O, Puzanov I, Dummer R, et coll.** Final overall survival for KEYNOTE-002: pembrolizumab (pembro) versus investigator-choice chemotherapy (chemo) for ipilimumab (ipi)-refractory melanoma. Ann Oncol 2016;27(Suppl 6):11070.
- **Hogg D, Osenenko K, Szabo SM, et coll.** Standard gamble utilities for advanced melanoma health states elicited from the Canadian general public. Melanoma 2010 Congress Sydney, Australie. Poster 228. [En ligne. Page consultée le 12 jui 2017]
- **Korn EL, Liu PY, Lee SJ, et coll.** Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol 2008;26(4):527-34.
- **Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et coll.** Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015;373:23-34.
- **Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et coll.** Overall survival results from a phase III trial of nivolumab combined with ipilimumab treatment-naïve patients with advanced melanoma (CheckMate 067). [Abstract CT075]. Présentation orale au congrès annuel de l'American Association for Cancer Research (AACR); 1-5 Avril, 2017, Washington, DC, États-Unis.
- **McDermott D, Lebbé C, Hodi FS, et coll.** Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma. Cancer Treat Rev 2014;40(9):1056-64.
- **Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et coll.** Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;16(8):908-18.
- **Robert C, Schachter J, Long GV, et coll.** Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015; 372(26):2521-32.
- **Schachter J, Ribas J, Long GV, et coll.** Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006. J Clin Oncol 2016;34(15 suppl):9504.
- **Schadendorf D, Long G, Larkin J, et coll.** Patient reported outcomes (PROs) from a phase 3 study of nivolumab (NIVO) alone or combined with ipilimumab (IPI) versus IPI in patients with advanced melanoma (MEL): CheckMate 067. Society for Melanoma Research 2015 Congress San Francisco, Ca, États-Unis. Poster 810-1; [En ligne. Page consultée le 12 jui 2017]

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

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

REVLIMID^{MC} – Myélome multiple

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Revlimid

Dénomination commune : Lénalidomide

Fabricant : Celgene

Forme : Capsule

Teneurs : 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 25 mg

Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception (teneurs de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 25 mg)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception (teneur de 2,5 mg)

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter d'indication reconnue à Revlimid^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du myélome multiple et de ne pas inscrire la teneur de 2,5 mg pour cette indication.

À l'intention du public

Revlimid^{MC} est utilisé pour traiter le myélome multiple, un cancer du sang. Sans traitement, les patients atteints de cette maladie ont une espérance de vie de moins de 5 ans. Les traitements pharmacologiques actuellement offerts visent tous à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort des patients; aucun ne permet de guérir.

Revlimid^{MC} est donné en même temps que la dexaméthasone chez les patients qui n'ont jamais été traités et qui ne peuvent pas avoir une greffe de cellules souches. Actuellement, ces patients peuvent recevoir une combinaison de médicaments qui comprend Velcade^{MC}.

Une étude de bonne qualité a servi à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Revlimid^{MC} en association avec la dexaméthasone. Les résultats démontrent que cette association retarde la progression de la maladie de 4,3 mois et prolonge la vie de 10 mois par rapport à l'association Alkeran^{MC}/prednisone/Thalomid^{MC}. De plus, l'association Revlimid^{MC}/dexaméthasone ne semble pas nuire à la qualité de vie. Ainsi, Revlimid^{MC} représenterait une nouvelle option de traitement qui viendrait combler un besoin de santé chez les patients.

Le coût de traitement avec Revlimid^{MC}/dexaméthasone est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est élevé lorsqu'il est comparé à un protocole qui comprend Velcade^{MC}. Par ailleurs, l'INESSS estime que dans les trois prochaines années, Revlimid^{MC} entraînerait des dépenses d'environ 53,2 millions de dollars sur le système de santé.

Bien que le myélome multiple ne puisse pas être guéri à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches aidants de retarder la progression de la

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

maladie, de prolonger la vie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le prix du médicament est très élevé par rapport aux bienfaits démontrés, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Revlimid^{MC} en association avec la dexaméthasone.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le lénalidomide, un analogue du thalidomide, est un immunomodulateur de deuxième génération. Il entraîne une diminution de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, inhibe l'angiogenèse et augmente l'activité des lymphocytes T et des cellules NK (*natural killer*). De plus, il inhibe la prolifération de certaines cellules tumorales hématopoïétiques.

Le lénalidomide s'administre par voie orale et est notamment indiqué « en association avec la dexaméthasone, pour le traitement des patients atteints de myélome multiple qui ne sont pas candidats à la greffe de cellules souches ». Les teneurs de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 25 mg sont actuellement inscrites sur les listes des médicaments pour le traitement de deuxième et de troisième intentions du myélome multiple réfractaire ou récidivant, à certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation de Revlimid^{MC} par l'INESSS pour le traitement de première intention.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le myélome multiple est un cancer hématologique de la moelle osseuse qui affecte les plasmocytes responsables de la sécrétion d'anticorps et de la réponse immunitaire. Il s'agit d'une maladie évolutive grave, pour laquelle la guérison est rare. Il représente la deuxième hémopathie la plus répandue (10 % à 15 %) (Steele 2013). Au Québec, en 2016, il est estimé qu'environ 660 nouveaux cas de myélome multiple ont été diagnostiqués et que 370 personnes sont décédées des suites de cette maladie. La survie médiane est estimée entre six ans et huit ans (Offidani 2016, Richardson 2015, Schlafer 2017).

Une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques est offerte en première intention de traitement chez les patients âgés de 65 ans ou moins qui peuvent la tolérer. Peu de patients sont cependant admissibles à l'autogreffe. Les traitements alors offerts, à visée palliative, reposent principalement sur l'emploi du bortézomib en association avec le cyclophosphamide et

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

la dexaméthasone (CyBorD) ou en association avec le melphalan et la prednisone (VMP). Le thalidomide administré en association avec le melphalan et la prednisone (MPT) est aussi une option de traitement. Pour les patients ne pouvant recevoir une combinaison de trois médicaments, l'association du bortézomib et de la dexaméthasone (VD) ou celle du melphalan et de la prednisone (MP) sont des options disponibles au Québec.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude FIRST (Benboubker 2014, EMA 2015), complétée par l'analyse de Delforge (2015) et la présentation orale de Facon (2016), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude FIRST est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de deux schémas d'administration de l'association légalidomide/dexaméthasone (LD) à celles du protocole MPT. Elle a été réalisée chez 1 623 adultes atteints d'un myélome multiple symptomatique, n'ayant jamais reçu de traitement et qui ne sont pas candidats à une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques. Ceux-ci devaient présenter un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et une maladie mesurable. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1:1 et par stratification selon l'âge, le stade du myélome d'après l'*International Staging System* (ISS) et la situation géographique.

Le légalidomide et la dexaméthasone étaient administrés par voie orale à raison d'une dose respective de 25 mg aux jours 1 à 21 et de 40 mg aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours en continu, jusqu'à la progression de la maladie (LDc) ou pour un maximum de 18 cycles (LD18) selon le schéma d'administration utilisé. Le melphalan (0,25 mg/kg aux jours 1 à 4), la prednisone (2 mg/kg aux jours 1 à 4) et le thalidomide (200 mg par jour) étaient administrés pendant 12 cycles de 42 jours. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être réduite. Notons qu'une dose moindre de légalidomide était administrée aux patients présentant une insuffisance rénale chronique modérée ou grave. À la progression de la maladie, les patients du groupe comparateur ne pouvaient pas recevoir le légalidomide.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression avec l'association LDc comparativement à celle du protocole MPT, évaluée par un comité indépendant. L'analyse finale a été réalisée après la survenue de 950 événements témoignant de la progression ou du décès. L'évaluation de la survie globale était effectuée selon une approche séquentielle. Des comparaisons secondaires entre l'association LD18 et le MPT et entre les deux schémas d'administration de l'association LD étaient également prévues au protocole. Les principaux résultats selon l'analyse en intention de traiter après un suivi médian de 37 mois sont présentés au tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude FIRST (Benboubker 2014, EMA 2015)

Paramètre d'efficacité	LDc (n = 535)	LD18 (n = 541)	Protocole MPT (n = 547)
ANALYSE FINALE DE LA SURVIE SANS PROGRESSION : SUIVI MÉDIAN DE 37,0 MOIS			
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant RRI (IC95 %) valeur p c. MPT c. LD18	25,5 mois 0,72 (0,61 à 0,85) p < 0,001 ^a 0,70 (0,60 à 0,82) p < 0,001	20,7 mois 1,03 (0,89 à 1,20) p = 0,70 ---	21,2 mois --- ---
Survie médiane globale RRI (IC95 %) valeur p c. MPT c. LD18	Non atteinte 0,78 (0,64 à 0,96) p = 0,02 0,90 (0,73 à 1,10) ^b p = 0,31	Non atteinte 0,88 (0,72 à 1,07) p = 0,18 ^b ---	Non atteinte --- ---
Réponse tumorale objective ^c Valeur p c. MPT	75 % p < 0,001	73 % p < 0,001	62 % ---
Durée médiane de la réponse RRI (IC95 %) valeur p c. MPT c. LD18	35,0 mois 0,63 (0,51 à 0,76) ^b p < 0,001 0,60 (0,50 à 0,72) ^b p < 0,001	22,1 mois 1,03 (0,86 à 1,23) p = 0,77 ^b ---	22,3 mois --- ---
Délai médian avant l'obtention d'un second traitement RRI (IC95 %) valeur p c. MPT c. LD18	39,1 mois 0,66 (0,56 à 0,78) ^b p < 0,001 0,74 p < 0,001	28,5 mois n. d. ---	26,7 mois --- ---

c. : Comparativement à; LD18 : Lénalidomide/dexaméthasone administré pendant 18 cycles; LDc : Lénalidomide/dexaméthasone administré en continu jusqu'à la progression; MPT : Melphalan/prednisone/thalidomide; n. d. : Non disponible; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Les résultats ont atteint le seuil de significativité prédéfini de O'Brien-Fleming de 0,0245 (test unilatéral).

b Ces données proviennent de l'European Medicine Agency (Revlimid), 2015.

c Pourcentage de patients ayant obtenu au moins une réponse partielle déterminée selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Durie 2006).

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est de bonne qualité méthodologique, malgré une limite à la validité interne. En effet, l'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs, ce qui pourrait introduire un biais favorisant l'association au niveau des paramètres d'évaluation subjectifs. Toutefois, ceux-ci ont été évalués par un comité indépendant, selon des critères reconnus (Durie 2006), ce qui atténue les biais potentiels.
- Les risques de biais de sélection, de détection, de performance et d'attrition sont jugés faibles : l'étude FIRST inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes, très peu d'entre eux ont été perdus de vue au suivi, peu de déviations importantes au protocole ont été observées et les analyses d'efficacité ont été effectuées en intention de traiter. Bien que la stratification effectuée lors de la répartition aléatoire comporte des éléments jugés pertinents, l'INESSS est d'avis qu'elle aurait également dû inclure le risque cytogénétique.
- Le paramètre d'évaluation principal, soit la survie sans progression, est jugé acceptable dans le contexte du traitement de première intention du myélome multiple.
- Les méthodes statistiques utilisées afin de contrôler l'inflation du risque alpha (méthodes de O'Brien-Fleming et de Pocock, et approche hiérarchisée) pour le paramètre principal et

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

le paramètre secondaire de la survie globale sont adéquates. Aucune correction statistique n'a été effectuée pour les autres paramètres secondaires, ce qui pourrait limiter leur interprétation.

- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient d'un âge médian de 73 ans, 78 % avaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1, 19 % présentaient des anomalies cytogénétiques à risque élevé et 41 %, une maladie de stade III selon les critères ISS. La majorité des patients avaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (52 %). Mentionnons que 9 % des patients présentaient une insuffisance rénale grave.
- La population étudiée est représentative des patients n'étant pas candidats à la greffe qui seraient traités au Québec à ce stade de la maladie, ce qui appuie la validité externe.
- L'association MPT est jugée acceptable comme comparateur, car il s'agissait d'un traitement standard au moment de commencer l'étude. Ce traitement est toutefois peu utilisé aujourd'hui, les protocoles à base de bortézomib principalement CyBorD et, dans une moindre mesure, VMP, lui étant préférés. Aucune étude de phase III comparant directement ces traitements n'a été réalisée; leur efficacité différentielle est donc inconnue.

Les résultats obtenus démontrent que l'association LDc améliore la survie sans progression de 4,3 mois par rapport au protocole MPT. Selon le devis de l'étude, la supériorité est démontrée. Ce gain est jugé cliniquement significatif. Toutefois, le fait que les courbes de survie s'entrecroisent et ne se séparent qu'à partir du dix-huitième mois entraîne une incertitude quant à l'interprétation du rapport des risques instantanés (RRI), car l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas satisfaite. L'ampleur du bénéfice ne peut donc être appréciée avec précision. À cet égard, une analyse exploratoire non publiée de la survie sans progression a été réalisée en considérant le point de repère de 18 mois comme temps 0 chez les patients dont la maladie n'a pas progressé dans le groupe recevant l'association LDc (n = 265) par rapport à ceux du groupe recevant le MPT (n = 244). Chez ces patients, après un suivi supplémentaire de 12,2 mois, un effet bénéfique plus important en faveur de l'association LDc () est observé.

Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinis montrent qu'un effet bénéfique ou une tendance numérique vers un effet bénéfique en faveur de l'association LDc est constaté pour l'ensemble des sous-groupes évalués, à l'exception de celui regroupant les patients à risque cytogénétique élevé et de celui regroupant les patients ayant un taux de lactate déshydrogénase supérieur à 200 U/l. Ces sous-analyses sont toutefois exploratoires et elles ont une faible puissance statistique. De plus, elles ont été réalisées sans protection contre l'inflation du risque alpha, ce qui limite leur interprétation et la portée des conclusions.

En ce qui concerne la survie globale, bien que les données soient immatures, aucune différence statistiquement significative n'est décelée entre les groupes. Finalement, l'association LDc semble permettre à davantage de patients d'obtenir une réponse tumorale objective comparativement au protocole MPT. La durée médiane de cette réponse (différence de 12,7 mois) ainsi que le délai médian avant l'obtention d'un second traitement (différence de 12,4 mois) semblent également en faveur de l'association LDc.

Les résultats des 2 comparaisons secondaires indiquent que l'association LD18 n'améliore pas la survie sans progression des patients comparativement au protocole MPT. Par contre, l'association LDc améliore la survie sans progression de 4,8 mois comparativement à

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

l'association LD18. Ainsi, bien qu'un traitement en continu semble préférable en termes d'efficacité à un traitement administré pour un temps fixe, les experts consultés sont d'avis que la plupart de ceux administrés en première intention ne pourraient être donnés sur une base continue, en raison, notamment, de leur tolérabilité. À cet égard, la durée médiane de traitement de 15,4 mois avec le protocole MPT dans l'étude FIRST est plutôt bonne comparativement à ce qui est vu en clinique.

Les effets indésirables de grades 3 ou plus les plus fréquemment rapportés avec l'association LDc ou LD18 comparativement au protocole MPT sont les infections (29 % et 22 % contre 17 %), l'hypokaliémie (7 % et 4 % contre 2 %) et les cataractes (6 % et 3 % contre 1 %) tandis que les neutropénies (28 % et 26 % contre 45 %), les leucopénies (5 % et 6 % contre 10 %) et les neuropathies périphériques (1 % et < 1 % contre 9 %) sont plus fréquentes avec le protocole MPT. Le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement (légalidomide ou thalidomide) en raison des effets indésirables est inférieur dans les groupes ayant reçu le légalidomide (20 % et 17 % contre 27 %). En somme, l'INESSS considère que, bien que l'association LD entraîne des effets indésirables fréquents, ce traitement semble tolérable. Les effets indésirables qu'il provoque sont bien connus et leur prise en charge permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

Les données finales de survie globale de l'étude FIRST ont été présentées au congrès annuel de l'American Society of Hematology en 2016 (Facon). Après un suivi médian de 67 mois, les principaux constats sont les suivants :

- La médiane de survie globale est de 59,1 mois chez les patients recevant l'association LDc et elle est de 49,1 mois chez ceux recevant le protocole MPT, pour un RRI de 0,78 (IC95 % : 0,67 à 0,92), et un taux de survie à 4 ans de 59,0 % et de 51,7 % respectivement.
- La médiane de survie globale est de 62,3 mois chez les patients recevant l'association LD18, pour un RRI de 1,02 (IC95 % : 0,86 à 1,20), comparée à l'association LDc.
- Le profil d'innocuité de l'association LD demeure similaire malgré une exposition plus longue.

Les résultats de cette analyse montrent que l'association LDc améliore de 10 mois la survie globale des patients comparativement au protocole MPT. Ce gain correspond à une diminution, jugée cliniquement significative, de 22 % du risque de décès. La proportion de patients en vie à 4 ans est légèrement en faveur de cette association. Les résultats obtenus de la comparaison secondaire entre le groupe recevant l'association LD18 et celui recevant le protocole MPT semblent d'ampleur similaire, mais leur signification statistique est inconnue. Par ailleurs, aucune différence de survie globale n'est décelée entre les deux schémas d'administration de l'association LD. Enfin, les médianes de survie sans progression observées lors de cette analyse confirment celles rapportées par Benboubker. Notons que les patients qui ont obtenu une réponse complète ou une très bonne réponse semblent être ceux qui bénéficient le plus longtemps du traitement avec l'association LDc par rapport au protocole MPT, au regard tant de la survie médiane sans progression que du délai médian avant l'administration d'un second traitement. Quant à l'innocuité, il n'y a pas eu d'effets indésirables additionnels significatifs rapportés avec l'association LD au cours de cette période de suivi.

Des données de qualité de vie sont également issues de l'étude FIRST (Delforge). Les questionnaires utilisés, soit les *Quality-of-life Questionnaire (QLQ) Core module 30 (C30)* et *Multiple Myeloma 20 items (MY20)* de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), sont reconnus et validés. Notons que tous les patients recevant

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

l'association LD ont été regroupés. De plus, un pourcentage élevé de patients ont rempli les questionnaires. Il ressort notamment de cette analyse que les scores à toutes les sous-échelles prédéfinies du questionnaire QLQ-C30 ainsi que celui de la sous-échelle liée aux symptômes du questionnaire QLQ-MY20 s'améliorent significativement dans les 2 groupes par rapport à la valeur initiale, à toutes les évaluations. Toutefois, seule l'association LD entraîne une amélioration cliniquement significative de la douleur aux mois 6 et 12. Par ailleurs, la différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative, à l'exception des sous-échelles liées aux symptômes et à la fatigue en faveur de l'association LD à certaines évaluations. Finalement, bien qu'une diminution du score lié au domaine des effets indésirables (QLQ-MY20) soit perceptible dans les 2 groupes à toutes les évaluations, celle-ci est généralement moindre avec l'association LD ($p < 0,05$). En somme, même si les données portent à croire que l'association LD n'occasionnerait pas une détérioration de la qualité de vie des patients et pourrait même en améliorer certains aspects, comparativement au protocole MPT, l'INESSS est d'avis que l'absence d'insu rend délicate l'interprétation des résultats.

Besoin de santé

Le pronostic demeure sombre pour les patients atteints d'un myélome multiple qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches, notamment en ce qui a trait à leur qualité de vie et à leur espérance de vie. Quelques options thérapeutiques de première intention sont disponibles pour ces patients. Actuellement, les traitements à base de bortézomib, notamment les protocoles CyBorD et VMP, sont les principaux traitements. Le protocole MPT, bien que rarement administré aujourd'hui, peut également être une option. Toutefois, même si ces traitements ont une efficacité avérée, celle-ci est limitée par le nombre de cycles préétablis pendant lesquels ils peuvent être donnés; ils ne pourraient probablement pas être administrés en continu, en raison de leur tolérabilité. De plus, l'administration par voie sous-cutanée du bortézomib implique des déplacements fréquents (hebdomadaires) en milieu hospitalier, ce qui est également un facteur limitant.

L'association LD constituerait donc, pour le myélome multiple, une option de traitement supplémentaire, administré entièrement par voie orale et généralement mieux toléré, selon les experts, que les traitements à base de bortézomib. Les bénéfices cliniques observés avec son usage pourraient combler un besoin de santé chez certains patients qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le lénalidomide en association avec la dexaméthasone satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention du myélome multiple chez les patients qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches.

Motifs de la position unanime

- Un gain de survie sans progression de 4,3 mois en faveur de l'association LDc a été observé par rapport au protocole MPT. Ce gain est jugé cliniquement significatif.
- Une incertitude est toutefois présente quant à l'ampleur de l'effet de l'association LDc sur la survie sans progression des patients. Le bénéfice en faveur de l'association ne semble apparaître qu'après 18 mois de traitement, soit lorsque le protocole MPT est cessé.
- L'efficacité de l'association LDc est supérieure à celle de l'association LD18 quant à

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

la survie sans progression.

- L'association LDc améliore de 10 mois la survie globale des patients comparativement au protocole MPT. Ce gain correspond à une diminution jugée cliniquement significative de 22 % du risque de décès. Toutefois, aucune différence de survie globale n'a été détectée entre les deux schémas LD.
- L'association LD semble permettre à plus de patients d'obtenir une réponse tumorale objective par rapport au protocole MPT.
- L'association LD peut provoquer des effets indésirables significatifs, mais connus, et leur prise en charge permet de réduire leur gravité et leur fréquence. Ainsi, ce traitement apparaît généralement tolérable.
- Bien que certaines incertitudes persistent, en raison de l'absence d'insu notamment, les données de qualité de vie évaluées laissent présager que l'association LD n'occasionnerait pas une détérioration de la qualité de vie des patients et pourrait en améliorer certains aspects comparativement au protocole MPT.
- L'association LD, qui s'administre entièrement par voie orale, représenterait pour le myélome multiple une option thérapeutique supplémentaire généralement mieux tolérée et nécessitant moins de déplacement en milieu hospitalier que les traitements à base de bortézomib. Les bénéfices cliniques observés avec son usage pourraient répondre à un besoin de santé chez certains patients qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

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

Le prix de vente garanti des capsules de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 25 mg de lénalidomide est respectivement de 329,50 \$, 340 \$, 361 \$, 382 \$, 403 \$ et de 424 \$. Le coût de 28 jours de traitement avec l'association LD, à la dose recommandée de 25 mg quotidiennement pendant 21 jours, est de 8 916 \$. Ce coût est supérieur à celui de l'association VD (1 299 \$) ainsi qu'à celui des protocoles CyBorD (1 315 \$), MPT (1 687 \$ à 3 338 \$) et VMP (1 329 \$). Ces coûts sont calculés pour une personne de 70 kg ou d'une surface corporelle de 1,73 m². Les pertes en médicament sont considérées dans le calcul des coûts selon leur durée de stabilité.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association LDc comparativement au protocole MPT, pour le traitement de première intention des patients atteints d'un myélome multiple non candidats à la greffe de cellules souches. Une autre comparaison avec le protocole VMP est présentée. Étant donné que le protocole MPT est peu utilisé en pratique clinique, seule la comparaison avec le protocole VMP est retenue.

Cette analyse :

- repose sur un modèle de survie cloisonnée à 3 états de santé, soit la survie sans progression de la maladie, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 38 ans, représentant un horizon à vie pour ces patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude FIRST pour l'association LDc et sur celles de la méta-analyse en réseau de Wiesel (2017) pour le protocole VMP;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D), tirées de l'étude FIRST et de l'étude VISTA (Delforge 2012) pour le protocole VMP. Ces valeurs sont pondérées selon un algorithme d'attribution des scores spécifique au Royaume-Uni;

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

- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables, des traitements prophylactiques ainsi que les coûts des traitements subséquents. De plus, les coûts indirects suivants sont intégrés : coûts de l'absentéisme occasionné par l'administration du traitement, coûts de transport et coûts des pertes de productivité des proches aidants associés aux soins du patient.

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'association LDc comparativement au protocole VMP pour le traitement de première intention du myélome multiple chez les patients qui ne sont pas candidats à la greffe de cellules souches

		LDc	Protocole VMP	Résultat différentiel
Fabricant (HORIZON TEMPOREL DE 38 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)				
Année de vie par patient				
QALY par patient				
Coût total par patient		\$	\$	\$
Ratio coût-efficacité différentiel				\$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel				\$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	\$ /QALY gagné à \$ /QALY gagné		
	Probabilistes	La probabilité est de : % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné		
INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 15 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)				
Année de vie par patient		4,71	3,98	< 0,73 ^a
QALY par patient		3,51	2,94	< 0,57 ^a
Coût total par patient		248 847 \$	137 522 \$	111 325 \$
Ratio coût-efficacité différentiel				> 151 847 \$/AVG ^a
Ratio coût-utilité différentiel				> 195 290 \$/QALY gagné ^a à 2,1 M\$/QALY gagné ^b
Analyses de sensibilité	Déterministes	> 190 737 \$/QALY gagné ^{a,c} à 2,5 M\$/QALY gagné ^d		
	Probabilistes	La probabilité est de : ≤ 0,7 % ^e que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ≤ 10,9 % ^e qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné		
Autres indicateurs pharmacoéconomiques		8 283 \$ par mois additionnel de survie sans progression		
		Ratio différentiel ^a selon une réduction de prix du lénalidomide de :		
		30 % : > 138 824 \$/QALY gagné à 1 5 M\$/QALY gagné		
		40 % : > 120 004 \$/QALY gagné à 1,3 M\$/QALY gagné		
		50 % : > 101 181 \$/QALY gagné à 1,1 M\$/QALY gagné		
		60 % : > 82 359 \$/QALY gagné à 836 773 \$/QALY gagné		
		70 % : > 63 537 \$/QALY gagné à 618 113 \$/QALY gagné		

AVG : année de vie gagnée; LDc : association lénalidomide/dexaméthasone; QALY : année de vie pondérée par la qualité; Protocole VMP : association bortézomib/melphalan/prednisone.

a Ratio estimé avec un gain de survie globale. Ce gain est hautement incertain et il est surestimé comparativement au protocole VMP. Par conséquent, les ratios différentiels sont sous-estimés.

b Ratio estimé sans gain de survie globale.

c Ratio estimé en considérant une valeur d'utilité moindre pour l'état de progression de la maladie.

d Ratio estimé sans gain de survie globale et avec une durée plus courte du traitement de deuxième intention avec le lénalidomide, correspondant au nombre médian de cycles de l'étude de Stadtmauer (2009).

e Probabilité calculée à partir du ratio coût-utilité de 195 290 \$/QALY gagné.

Le protocole CyBorD constitue l'option thérapeutique la plus couramment utilisée. En l'absence de données cliniques fiables documentant son efficacité, l'INESSS n'est pas en mesure

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

d'apprécier l'efficacité de l'association LDc comparativement à ce protocole. Néanmoins, il considère que la comparaison avec le VMP est pertinente et il juge que, dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique est d'une qualité méthodologique acceptable. L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse susceptibles d'affecter l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- Source des données cliniques : L'INESSS ne retient pas le RRI entre l'association LDc et le protocole VMP provenant de la méta-analyse en réseau de Wiesel, qui défavorise ce protocole comparativement au protocole MPT. En effet, selon l'avis d'experts et les résultats de l'étude de Kumar (2010), l'efficacité du protocole VMP serait semblable à celle du protocole MPT. Les données du protocole MPT de l'étude FIRST sont donc utilisées pour documenter l'efficacité du protocole VMP, ce qui augmente les ratios.
- Gain en survie globale : Le gain moyen modélisé est important (■ mois) et incertain compte tenu des traitements subséquents disponibles. L'INESSS a donc opté pour un scénario plus conservateur dans lequel un gain moyen de 13 mois est généré. Toutefois, ce scénario demeure très optimiste et permet de quantifier la valeur minimale du ratio coût-utilité différentiel entre l'association LDc et le protocole VMP. Un scénario où aucun gain de survie globale n'est observé est également présenté et les ratios en découlant augmentent substantiellement.
- Valeurs d'utilité : Celles estimées par le fabricant sont jugées faibles. Les valeurs d'utilité rapportées dans l'étude de van Agthoven (2004) ont plutôt été utilisées dans l'état de survie sans progression et celles retenues par le passé ont été appliquées dans l'état de progression de la maladie. En analyses de sensibilité, la valeur d'utilité du fabricant associée à la progression a été considérée.
- Coût et fréquence d'administration du bortézomib : Le coût est diminué pour correspondre à celui des regroupements d'achats des établissements de santé. De plus, une fréquence d'administration hebdomadaire est considérée par l'INESSS au lieu de la bihebdomadaire, ce qui permet de réduire les neuropathies sans diminuer l'efficacité du protocole VMP. Ces changements affectent à la hausse les résultats.
- Horizon temporel : Étant donné que le myélome multiple est une maladie évolutive grave et qu'il existe de l'incertitude au regard des bénéfices à long terme associés à une séquence de traitements débutant par l'association LD, l'horizon temporel de 38 ans est jugé trop long. Un horizon temporel de 15 ans constitue un compromis acceptable en première intention de traitement. Les ratios estimés s'en trouvent affectés à la hausse.
- Durée d'un traitement en deuxième intention avec l'association LD : Elle est légèrement réduite et serait en moyenne de 17 cycles. Cette valeur est estimée à l'aide des données de facturation de la RAMQ du lénalidomide depuis son inscription pour le traitement de deuxième intention ou plus du myélome multiple. Cette modification augmente les ratios.
- Pertes de productivité des proches aidants associées aux soins du patient : Elles semblent très élevées, selon les experts. Les proches aidants sont davantage sollicités lorsque les patients ont beaucoup de symptômes avant le début d'action du traitement de première intention. Par la suite, le patient retrouve un bon état général et peut vaquer à ses activités de la vie courante. Lorsque ces pertes de productivité sont diminuées, les ratios diminuent en présence d'un gain de survie globale.

L'ensemble de ces modifications a pour effet d'augmenter les ratios différentiels et ceux-ci se situent au-dessus des valeurs jugées acceptables.

À titre informatif, les traitements à base de LD sont de plus en plus utilisés en deuxième intention. Par conséquent, il se peut que les cliniciens soient tentés de cesser l'association LD

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

avant la progression pour éviter que la maladie ne devienne réfractaire à ce traitement. Dans cette situation, les bénéfices sur la survie sans progression de cette association par rapport au protocole VMP sont incertains. La prise orale et le profil d'innocuité différentiel distingueraient alors l'association de son comparateur, mais avec un coût total de traitement beaucoup plus important, ce qui a un effet à la hausse sur les ratios.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres indicateurs pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables cliniques ou économiques permettant d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité de l'association LDc comparativement au protocole VMP. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios sont jugés élevés, voire très élevés.

Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique

Selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel de l'association LDc est d'au moins 151 847 \$ par année de vie gagnée par rapport au protocole VMP. Pour sa part, le ratio coût-utilité différentiel est minimalement de 195 290 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). En effet, le gain de survie globale généré par le modèle est hautement incertain comparativement au protocole VMP. Lorsque ce gain est retiré, le ratio coût-utilité différentiel atteint 2,1 M\$/QALY gagné. Par ailleurs, en l'absence de données, l'INESSS n'est pas en mesure d'apprécier l'efficacité de l'association LDc comparativement au protocole CyBorD, qui est l'option de traitement la plus utilisée au Québec. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS considère que l'association LDc ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de première intention du myélome multiple chez les patients qui ne sont pas candidats à la greffe de cellules souches.

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

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire du remboursement de l'association LDc pour le traitement de première intention des patients atteints de myélome multiple qui ne sont pas candidats à la greffe de cellules souches. Elle repose sur des données épidémiologiques ainsi que sur des hypothèses découlant de l'opinion d'experts. Dans cette analyse, il est supposé que :

- Le nombre de Québécois atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué était de 660 en 2016 et la croissance annuelle serait de 1,31 %. La proportion de patients avec un ECOG de 0 à 2 serait de ■■■ %.
- La proportion de patients âgés d'au moins 65 ans est de ■■■ %. Il est supposé que ■■■ % de ces patients ne seraient pas candidats à la greffe alors que ■■■ % de ceux de moins de 65 ans ne le seraient pas.
- Le pourcentage de personnes de moins de 65 ans couvertes par la RAMQ serait de ■■■ % et de ■■■ % pour celles de 65 ans ou plus.
- Les parts de marché de l'association LD seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % pour les trois années suivant son inscription. Elles proviendraient à ■■■ %, ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % des patients prenant respectivement les protocoles VMP, MPT, CyBorD et l'association VD.

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

- La durée de traitement avec l'association LDc serait de ■ mois. Celle avec les protocoles MPT, VMP, CyBorD et l'association VD serait respectivement de ■ mois, ■ mois, ■ mois et ■ mois.
- La maladie progresserait après deux ans suivant le début du premier traitement; l'usage des traitements subséquents a été considéré à la troisième année. Les patients qui auraient reçu l'association LD en première intention recevraient en grande majorité le protocole CyBorD (■ %). Ceux qui auraient reçu un traitement à base de bortézomib recevraient en très grande proportion l'association LD en deuxième intention (■ % à ■ %). Les patients traités avec le protocole MPT se verraient administrer principalement le protocole CyBorD (■ %) ou l'association LD (■ %).

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication de paiement à Revlimid^{MC} sur la Liste des médicaments pour le traitement de première intention du myélome multiple chez les patients qui ne sont pas candidats à la greffe de cellules souches

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant ^b	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Nombre de personnes	■	■	■	■
INESSS ^c	RAMQ	14 416 999 \$	25 215 667 \$	33 788 852 \$	73 421 518 \$
	Nombre de personnes	173	193	213	579 ^d
IMPACT NET					
Fabricant ^e	Total	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS	RAMQ ^e	14 292 739 \$	25 116 710 \$	19 702 400 \$	59 111 849 \$
	Établissements	- 2 041 129 \$	- 2 281 012 \$	- 1 592 488 \$	- 5 914 629 \$
	Total	12 251 610 \$	22 835 698 \$	18 109 912 \$	53 197 220 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^f			42 453 547 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^g			63 940 893 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût en médicament du lénalidomide et de la dexaméthasone.
- c Les estimations incluent seulement le coût en médicament du lénalidomide.
- d Notons qu'une personne ne sera comptabilisée qu'une seule fois, même si elle est traitée pendant plus d'une année.
- e Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- f Les estimations tiennent compte d'une diminution de 20 % des parts de marché par rapport au scénario de référence, soit de 40 %, 44 % et 48 % au cours des 3 prochaines années.
- g Les estimations tiennent compte d'une augmentation de 20 % des parts de marché par rapport au scénario de référence, soit de 60 %, 66 % et 72 % au cours des 3 prochaines années.

Quelques hypothèses émises par le fabricant ont été modifiées par l'INESSS, notamment :

- Parts de marché du lénalidomide : Considérant la facilité d'administration du lénalidomide par rapport aux autres protocoles et son profil d'innocuité favorable, les parts de marché du fabricant sont sous-estimées. Ainsi, l'INESSS suppose qu'elles seraient de 50 %, 55 % et 60 % au cours des trois prochaines années. Ces modifications ont un effet important sur les coûts.

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

- Répartition du marché actuel (thérapie à base de bortézomib) : Dans le scénario sans lénalidomide en première intention de traitement, le recours aux thérapies à base de bortézomib est augmenté à 98,5 %. Parmi celles-ci, le protocole CyBorD chez 62 % des patients. Ce changement affecte l'impact budgétaire à la hausse.
- Durée de traitement avec le lénalidomide : Celle-ci serait inférieure, étant plutôt estimée jusqu'à l'abandon du traitement mesuré dans le scénario de base de l'analyse pharmacoéconomique de l'INESSS. Ce changement diminue les coûts.
- Patients qui ne sont pas candidats à la greffe : La proportion de ces patients a été diminuée à 90 % chez ceux âgés de 65 ans ou plus, ainsi qu'à 7,5 % chez ceux de moins de 65 ans. Cela diminue l'impact budgétaire.
- Traitements subséquents : Après une thérapie à base de bortézomib, la proportion d'usage de l'association LD serait de 85 % et celle du protocole CyBorD serait de 15 %. Cette modification affecte à la baisse les coûts.

Ainsi, l'ajout d'une indication de paiement au lénalidomide sur la *Liste des médicaments* engendrerait des coûts additionnels pour la RAMQ de 59,1 M\$ sur les trois premières années, tandis qu'elle générerait des économies au budget des établissements de l'ordre de 5,9 M\$, pour un impact budgétaire net total estimé à 53,2 M\$ (moyenne de 17,7 M\$/an). Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 579 patients seraient traités au cours de ces années (nombre moyen annuel de 290 patients).

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

L'ajout d'une indication de paiement au lénalidomide, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 17,7 M\$ pour le traitement de 290 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication de paiement au lénalidomide – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 17 732 407 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de première intention du myélome multiple (patients qui ne sont pas candidats à la greffe)	61 245 \$ en coût additionnel moyen par patient	290 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	256 991 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	289 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	261 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	77 774 jours

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

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent d'une lettre reçue d'un groupe de patients au cours de l'évaluation.

Les personnes atteintes d'un myélome multiple qui ne sont pas candidates à une greffe de cellules souches sont confrontées à un pronostic sombre, leur espérance de vie étant généralement de moins de cinq ans. Ces patients indiquent que la maladie cause notamment des infections, des troubles rénaux, des problèmes de mobilité, de la fatigue, de la douleur, des neuropathies et des essoufflements. Tous ces symptômes peuvent nuire au rendement des patients, à leur capacité à travailler, à voyager, à faire de l'exercice, à remplir leurs obligations familiales ainsi qu'à accomplir leurs activités quotidiennes; ils contribuent à la détérioration de leur qualité de vie. Les personnes atteintes mentionnent également que l'effet de cette maladie sur leur vie familiale et sur leurs relations interpersonnelles est négatif. De plus, elles font souvent état de problèmes psychologiques tels que le stress, l'anxiété et la dépression. Bien que les options thérapeutiques disponibles actuellement puissent être efficaces, elles doivent être administrées à l'hôpital, ce qui nécessite de nombreux déplacements qui sont souvent très exigeants pour les proches aidants et très fatigants pour le patient. Ces multiples déplacements ainsi que les effets indésirables liés aux traitements actuels contraignent fréquemment les patients à abandonner leur traitement. Par conséquent, ceux-ci témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Dans ce contexte, avoir accès à un médicament avéré efficace qui s'administre entièrement par voie orale, même s'il entraîne certains effets indésirables, est considéré comme essentiel, car cela leur permettrait de conserver une autonomie importante et de vivre une vie somme toute normale.

Le lénalidomide administré de façon continue en association avec la dexaméthasone correspond donc au besoin thérapeutique recherché, car il permet de faire régresser la maladie, de la maîtriser ou, du moins, d'en freiner ou d'en ralentir l'évolution, d'en diminuer les symptômes associés, de prolonger la vie et d'en améliorer la qualité.

Perspective du clinicien

La majorité des patients atteints d'un myélome multiple symptomatique nouvellement diagnostiqué ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, souvent en raison de leur âge, mais également parce qu'ils n'en veulent pas ou qu'ils ne pourraient la tolérer. Même si plusieurs traitements efficaces à base de bortézomib sont actuellement disponibles, leur usage est toutefois limité par leur tolérabilité et leur mode d'administration qui doit s'effectuer en milieu hospitalier. Aussi de nouveaux traitements sont-ils nécessaires. Une étude de niveau de preuve élevé (FIRST) démontre que l'association LDc retarde d'environ 4 mois la progression de la maladie et allonge de presque 10 mois la survie des patients, par rapport au protocole MPT, et qu'il permet d'obtenir une réponse objective chez 75 % des sujets, ce qui est très important. Toutefois, l'efficacité incrémentale de ce traitement par rapport aux traitements actuels est liée à son administration jusqu'à la progression de la maladie. Il s'agit d'un élément à considérer, étant donné que les traitements subséquents efficaces sont souvent à base de LD. Par ailleurs, l'association LD s'administre par voie orale, ce qui est un avantage pour le patient, et nécessite moins de ressources hospitalières. Bien que la toxicité de ce traitement ne soit pas négligeable, les effets indésirables qu'il provoque sont maintenant bien connus et peuvent être prévenus ou traités. De plus, la qualité de vie des patients ne semble pas se détériorer avec l'administration de l'association LD.

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

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas aux exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite aux listes des médicaments.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure du patient d'exception. Le médecin peut être appelé à faire cette demande si le patient le souhaite et s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour ce dernier. La demande est alors étudiée par la RAMQ et la décision rendue est individualisée sur la base des conditions établies par règlement.

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit est requis.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modeste quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne » ? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité, alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures rendant possible le débat démocratique : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive, de même que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en

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

oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines; néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence le fait que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen il serait raisonnable de convenir qu'en première intention de traitement, le légalidomide en association avec la dexaméthasone représente une option thérapeutique qui peut être jugée significative. Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu du prix soumis par le fabricant.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'il n'est pas raisonnable d'ajouter une indication reconnue à Revlimid^{MC}, ni d'inscrire la teneur de 2,5 mg, sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention du myélome multiple chez les patients qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches.

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

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

Motifs de la position unanime

- Un gain de survie globale de 4,3 mois en faveur de l'association LDc a été observé par rapport au protocole MPT. Ce gain est jugé cliniquement significatif, mais une incertitude importante est toutefois présente quant à l'ampleur de l'effet de l'association LDc sur la survie sans progression.
- L'association LDc améliore de 10 mois la survie globale des patients comparativement au protocole MPT.
- L'association LD peut provoquer des effets indésirables significatifs, mais connus. Ce traitement apparaît généralement tolérable.
- Les données de qualité de vie évaluées laissent présager que l'association LD n'occasionnerait pas une détérioration de la qualité de vie des patients et pourrait en améliorer certains aspects comparativement au protocole MPT.
- L'association LD représenterait une option thérapeutique supplémentaire pour le myélome multiple, qui est généralement mieux tolérée et nécessite moins de déplacement en milieu hospitalier que les traitements à base de bortézomib. Les bénéfices cliniques observés avec son usage pourraient répondre à un besoin de santé chez certains patients qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Comparativement au protocole VMP, le ratio coût-utilité différentiel de l'association LDc est estimé à plus de 195 290 \$/QALY gagné, compte tenu notamment de l'incertitude sur le gain de survie globale. Il pourrait atteindre 2,1 M\$/QALY gagné en l'absence d'un tel gain.
- Faute de données, l'INESSS n'est pas en mesure d'apprécier l'efficacité de l'association LDc comparativement au protocole CyBorD, qui est l'option de traitement la plus utilisée au Québec.
- Il s'agit d'un médicament très coûteux et son usage engendrerait d'importants coûts sur le budget de la RAMQ, de l'ordre de 59,1 M\$ dans les trois premières années.
- Dans une perspective de justice distributive, l'ajout d'une indication de paiement au lénelidomide ne constituerait pas une décision responsable, juste et équitable.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et coll.** Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371(10):906-17.
- **Delforge M, Dhawan R, Robinson D et coll.** Health-related quality of life in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial. *Eur J Haematol* 2012;89(1):16-27.
- **Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC, et coll.** Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica* 2015;100(6):826-33.
- **Durie B, Harousseau JL, Miguel JS, et coll.** International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20(9):1467-73.
- **European Medicines Agency.** CHMP Variation assessment report for lenalidomide (Revlimid). EMEA/H/C/000717/X/0073/G. 11 Février 2015. Disponible à : <http://www.ema.europa.eu>.
- **Falcon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et coll.** Final analysis of overall survival from the FIRST trial. Abrégé d'une présentation orale présentée au congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH); Dec 3-6, 2016, San Diego, Ca, USA.
- **Kumar A, Hozo I, Wheatley K et coll.** Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. *Am J Hematol* 2011;86(1):18-24.
- **Offidani M, Corvatta L, Gentili S, et coll.** Oral ixazomib maintenance therapy in multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016;16(1):21-32.

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

- **Richardson PG, Moreau P, Laubach JP, et coll.** The investigational proteasome inhibitor ixazomib for the treatment of multiple myeloma. *Future Oncol* 2015;11(8):1153-68.
- **Schlafer D, Shah KS, Panjic EH, et coll.** Safety of proteasome inhibitors for treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(2):167-83.
- **Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R et coll.** Lenalidomide in combinaison with dexamethasone at first relapse in comparaison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2009;82(6):426-432.
- **Steele JM.** Carfilzomib: A new proteasome inhibitor for relapsed or refractory multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract* 2013;19(4):348-54.
- **van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I et coll.** A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase III study. *Eur J Cancer* 2004;40(8):1159-69.
- **Wiesel K, Doyen C, Dimopoulos M et coll.** A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2017;58(1):153-161.

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

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

RITUXAN^{MC} SC – Lymphome non hodgkinien (LNH)

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Rituxan SC

Dénomination commune : Rituximab

Fabricant : Roche

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 120 mg/ml (11,7 ml)

Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Rituxan^{MC} SC sur la *Liste des médicaments – Établissements*, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du lymphome non hodgkinien.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes pré-B et B matures, qui est très actif dans le lymphome non hodgkinien (LNH). Rituxan^{MC} SC est une formulation pour administration sous-cutanée de rituximab, dont la concentration est de 120 mg/ml et qui est indiquée pour le traitement de divers types de LNH. Le rituximab est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* sous forme de solution pour perfusion intraveineuse à la teneur de 10 mg/ml pour le traitement de plusieurs conditions, y compris le LNH. L'administration de Rituxan^{MC} SC consiste en une dose fixe de 1 400 mg. Une hyaluronidase humaine recombinante a été ajoutée à la formulation afin de pouvoir administrer un tel volume en une seule injection. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'INESSS a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'inscrire Rituxan^{MC} SC sur la *Liste des médicaments – Établissements*.

BREF HISTORIQUE

Juin 2017 [Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements – Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Évaluation antérieure

À la première évaluation, l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique de Rituxan^{MC} SC. L'étude SparkThera (Salar 2014) ainsi que le volet 1 de l'étude SABRINA (Davies 2014) ont été évalués. Les résultats montrent notamment que la formulation de rituximab pour administration sous-cutanée (R-SC) permet d'atteindre des concentrations sériques minimales (C_{min}) non inférieures à celles obtenues avec la dose usuelle de rituximab pour administration intraveineuse (R-IV) chez des patients souffrant de lymphome folliculaire. En outre, le R-SC conduit à une exposition générale au rituximab plus élevée que celle obtenue avec le R-IV, et

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

ce, de façon inversement proportionnelle à la surface corporelle des patients. Toutefois, faute de données comparant l'efficacité et l'innocuité des deux formulations, les conséquences de cette exposition accrue demeurent inconnues. Aussi des données permettant de comparer l'efficacité et l'innocuité différentielles du R-SC par rapport à celles du R-IV ont-elles été jugées indispensables pour apprécier la valeur thérapeutique de Rituxan^{MC} SC.

Nouvelles données

Parmi les publications soumises, celle de Davies (2017) est considérée pour apprécier la valeur thérapeutique du R-SC. Elle relate les résultats combinés des deux volets de l'étude SABRINA, un essai de phase IIIb contrôlé, multicentrique, à répartition aléatoire et réalisé à devis ouvert. Il a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du R-SC à celles du R-IV chez 410 patients souffrant de lymphome folliculaire à lymphocytes B CD20+, de grade 1 à 3a, n'ayant jamais été traités et qui présentent un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2.

Les patients inclus ont été répartis pour recevoir le R-SC à la dose fixe de 1 400 mg ou le R-IV à la dose usuelle de 375 mg/m², tous deux administrés au jour 1 des cycles de chimiothérapie reçus en concomitance. L'administration sous-cutanée débutait après celle d'une première dose complète de R-IV. Les sujets présentant une réponse à la fin du traitement d'induction, soit après un maximum de 8 cycles, continuaient de recevoir le rituximab comme traitement d'entretien à raison d'une perfusion par voie intraveineuse ou sous-cutanée toutes les 8 semaines pendant 24 mois.

Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse globale à la fin du traitement d'induction. Les réponses ont été évaluées par les investigateurs et confirmées par un comité indépendant sur la base des données combinées des deux volets de l'étude. Aucune analyse statistique n'est planifiée pour l'évaluation de ce paramètre. En effet, il y est considéré qu'une comparaison des taux de réponse des deux formulations et de leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95 %) permettrait de détecter l'existence de différences d'efficacité majeures puisque la non-infériorité pharmacocinétique du R-SC par rapport au R-IV a été démontrée. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant :

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

Principaux résultats de l'étude SABRINA (Davies 2017)

Paramètre d'évaluation ^a	Rituximab SC (n = 205)	Rituximab IV (n = 205)	RRI (IC95%)
Réponse tumorale globale – traitement d'induction ^b (IC95 %)	84,4 % (78,7 % à 89,1 %)	84,9 % (79,2 % à 89,5 %)	n. d.
Réponse complète confirmée ou non confirmée (IC95 %)	32,2 % (25,9 % à 39,1 %)	32,2 % (25,9 % à 39,1 %)	n. d.
Réponse partielle (IC95%)	52,2 % (45,1 % à 59,2 %)	52,7 % (45,6 % à 59,7 %)	n. d.
Réponse tumorale globale – traitement d'entretien ^c (IC95 %)	50,6 % (42,9 % à 58,3 %)	56,2 % (48,6 % à 63,6 %)	n. d.
Survie sans progression ^d	n. d.	n. d.	0,84 (0,57 à 1,23)
Survie sans événement ^d	n. d.	n. d.	0,91 (0,64 à 1,31)
Survie globale ^d	n. d.	n. d.	0,81 (0,42 à 1,57)

n. d. : Résultat non disponible; IV : Intraveineux; RRI : Rapport des risques instantanés; SC : Sous-cutané.

a Résultat de l'évaluation faite par les investigateurs et confirmée par un comité indépendant de radiologistes, exprimé en proportion de patients.

b Pourcentage de patients présentant une réponse complète, une réponse complète non confirmée ou une réponse partielle déterminée selon les critères d'évaluation de l'*International Working Group Response for Malignant Lymphoma* (Cheson 1999) à la fin du traitement d'induction.

c Évaluée à la fin du traitement d'entretien de 2 ans.

d Évaluée après un temps médian de suivi de 36,8 mois.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les caractéristiques de départ de la population incluse sont bien détaillées, bien qu'il existe une certaine disparité dans la répartition de certaines d'entre elles, comme le sexe et la surface corporelle des sujets. Les variables pouvant influencer l'effet du traitement sont comparables entre les groupes. Le comparateur ainsi que les paramètres d'évaluation choisis sont pertinents. Toutefois, comme attendu, aucune hypothèse concernant l'efficacité différentielle du R-SC par rapport au R-IV n'est testée sur le plan statistique.

Les résultats de cet essai laissent penser que l'efficacité du R-SC et du R-IV en ce qui a trait au taux de réponse tumorale à la fin du traitement d'induction est comparable. La proportion de patients présentant une réponse tumorale à la fin du traitement d'entretien varie quelque peu entre les groupes, bien que leurs IC95 % se chevauchent. Après un suivi médian de 36,8 mois, la survie sans progression, la survie sans événement et la survie globale des patients paraissent semblables dans chacun des deux groupes. Toutefois, faute d'analyse statistique destinée à tester une hypothèse concernant l'efficacité différentielle des deux formulations, ces données demeurent exploratoires. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée quant à l'efficacité du R-SC.

Innocuité

La fréquence des effets indésirables pour chacune des deux formulations apparaît comparable, et ce, quelle que soit leur gravité. Une proportion respective de 32 % et 27 % des groupes ayant reçu le R-SC et le R-IV a souffert de neutropénie. Les réactions locales liées au site d'administration ont été plus fréquentes dans le groupe ayant reçu le R-SC que dans celui traité avec le R-IV (48 % contre 35 %); ces réactions étaient majoritairement d'intensité faible ou modérée.

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

En conclusion, les résultats de l'étude SABRINA montrent que l'efficacité des deux formulations pourrait être semblable. L'étude a toutefois été conçue de façon à tester la non-infériorité du R-SC par rapport au R-IV uniquement sur le plan pharmacocinétique. L'INESSS n'adhère pas au postulat selon lequel une telle démonstration exclut la possibilité d'une réponse biologique différente et voulant qu'une comparaison des taux de réponse et de leurs IC95 % respectifs permettrait de détecter l'existence de différences d'efficacité majeures. L'INESSS juge ainsi nécessaire d'avoir des données permettant de conclure formellement quant à l'efficacité et l'innocuité différentielles des deux formulations, afin d'apprécier la valeur thérapeutique de Rituxan^{MC} SC.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et coll.** Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI sponsored International Working Group. J Clin Oncol 1999;17(4):1244.
- **Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et coll.** Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. Lancet Oncol 2014;15(3):343-52.
- **Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et coll.** Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol 2017; 4(6):e272-82 [Epub ahead of print].
- **Salar A, Avivi I, Bittner B, et coll.** Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-Stage, phase Ib study. J Clin Oncol 2014; 32(17):1782-91.

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

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

TREANDA^{MC} – Lymphome folliculaire

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Treanda

Dénomination commune : Bendamustine (chlorhydrate de)

Fabricant : Lundbeck

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneurs : 25 mg et 100 mg

Avis d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements – Médicament d'exception – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Treanda^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire au rituximab, si la condition suivante est respectée et selon l'indication reconnue proposée.

Condition

- Ajout d'une indication reconnue à l'obinutuzumab (Gazyva^{MC}) sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour cette indication.

Indication reconnue

- ♦ en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement du lymphome folliculaire chez les personnes :
 - dont la maladie a progressé pendant ou au cours des 6 mois suivant un traitement à base de rituximab;
et
 - n'ayant jamais reçu de bendamustine ou en ayant reçu il y a plus de 2 ans;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

Le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie. Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 90 mg/m² aux jours 1 et 2 de chaque cycle de 28 jours, pour une durée maximale de traitement de 6 cycles.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La bendamustine est un agent alkylant qui a une activité antinéoplasique. Actuellement, elle est inscrite sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, à certaines conditions. Dans les présents travaux, l'obinutuzumab (Gazyva^{MC}) fait l'objet d'une recommandation pour le traitement du lymphome folliculaire

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

réfractaire au rituximab. Ce médicament doit être administré en association avec la bendamustine comme thérapie d'induction pour ce cancer. Par souci de cohérence, l'INESSS a donc procédé à cette évaluation dans le but d'ajouter une indication reconnue à la bendamustine.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique d'une thérapie d'induction avec l'association obinutuzumab/bendamustine suivie d'un traitement d'entretien avec l'obinutuzumab (ci-après association O/B-O) a été reconnue dans les présents travaux. Les résultats démontrent que l'association O/B-O retarde de 11,7 mois à 15,2 mois la survie sans progression de la maladie, lorsqu'elle est comparée à la bendamustine. La réponse tumorale objective est semblable avec les deux traitements, mais elle dure plus longtemps avec l'association O/B-O. De plus, l'association O/B-O a une toxicité comparable à celle de la bendamustine et ne semble pas nuire à la qualité de vie des patients. Puisque la bendamustine doit être administrée en association avec l'obinutuzumab au cours des six premiers cycles, suivi par l'obinutuzumab en monothérapie, il s'avère pertinent d'ajouter une indication reconnue à Treanda^{MC} afin de permettre un usage concomitant avec l'obinutuzumab dans ce contexte.

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

Le prix soumis des fioles de 25 mg et de 100 mg de bendamustine est de 312,50 \$ et de 1 250 \$, respectivement. Pour une personne de 1,73 m² de surface corporelle, le coût de traitement pour 6 cycles de 28 jours est de 26 250 \$. À ce coût s'ajoute celui de l'obinutuzumab (42 207 \$).

Sur la base de l'étude pharmacoéconomique soumise pour l'évaluation de l'obinutuzumab pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire au rituximab, il appert que le traitement avec l'association O/B-O satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

L'impact budgétaire net de l'ajout d'une indication reconnue à la bendamustine sur la *Liste des médicaments – Établissements* a été estimé dans les travaux d'évaluation de l'obinutuzumab.

RECOMMANDATION

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont d'avis d'ajouter une indication reconnue à Treanda^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du lymphome folliculaire réfractaire au rituximab, si une indication reconnue est ajoutée à Gazyva^{MC}, car elle y est directement reliée.

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

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

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

6 ÉVALUATION DE PANSEMENTS

EXUFIBER^{MC} – Traitement des plaies

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Exufiber

Dénomination commune : Pansement absorbant – fibres gélifiantes

Fabricant : Mölnlycke

Formes : Pansement et mèche

Dimensions : Moins de 100 cm² (surface active), 100 cm² à 200 cm² (surface active), 201 cm² à 500 cm² (surface active) et 30 cm à 90 cm

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général et sur la *Liste des médicaments – Établissements*, la mèche et les pansements suivants :

- Exufiber^{MC} (5 cm x 5 cm – 25 cm²)
- Exufiber^{MC} (10 cm x 10 cm – 100 cm²)
- Exufiber^{MC} (15 cm x 15 cm – 225 cm²)
- Exufiber^{MC} mèche (2 cm x 45 cm)

Pour l'inscription sur la liste du régime général, leurs indications reconnues seraient les mêmes que celles des pansements inscrits sous la dénomination commune suivante : Pansement absorbant – fibres gélifiantes.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Exufiber^{MC} est une gamme de pansements absorbants non bordés, non tissés, constitués de fibres gélifiantes absorbantes d'alcool polyvinylique. Celles-ci sont entrecroisées dans tous les sens dans le but d'augmenter leur résistance à la rupture, ce qui permettrait de retirer les pansements en maintenant leur intégrité. Leur usage est recommandé pour traiter des plaies exsudatives d'origines diverses, comme des ulcères de pression, de jambe ou du pied. Plusieurs pansements et mèches appartenant à la catégorie des pansements absorbants de fibres gélifiantes sont inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements* ou dans la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de cette gamme de pansements.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Ce qui est attendu d'un pansement de fibres gélifiantes est qu'il possède une capacité d'absorption des exsudats, en vue de limiter leur fuite sur la zone périlésionnelle et la macération des tissus. L'hydratation *in vitro* d'Exufiber^{MC} a révélé une absorption et une résistance au déchirement satisfaisantes.

Les pansements inscrits sur les listes, considérés comme les comparateurs d'Exufiber^{MC}, sont ceux qui appartiennent à la catégorie « pansements absorbants – fibres gélifiantes ». Puisqu'aucun d'entre eux ne contient d'alcool polyvinylique, l'innocuité d'Exufiber^{MC} a été évaluée à partir des données publiées dans l'affiche de Smet (2015). Celle-ci porte sur une étude ouverte, multicentrique et non comparative. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du pansement Exufiber^{MC} pour traiter des ulcères de pression sur une période maximale de 6 semaines chez 21 patients. Les résultats présentés sont rassurants quant à l'innocuité de ce pansement. De fait, un seul patient a quitté l'étude en raison d'irritation et d'infection. En outre, les données disponibles ne laissent pas présager d'effet délétère de l'alcool polyvinylique sur l'état des patients.

En résumé, la preuve soumise est jugée suffisante pour conclure à la valeur thérapeutique d'Exufiber^{MC}, à titre de pansement absorbant de fibres gélifiantes, pour le soin des plaies exsudatives. Cependant, en l'absence d'étude clinique comparative avec un pansement inscrit appartenant à cette catégorie, aucune valeur ajoutée ne peut être attribuée à la gamme de pansements Exufiber^{MC}.

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

L'évaluation économique des pansements repose sur la comparaison de leur coût par cm² de surface active avec la médiane et la moyenne des coûts par cm² de surface active de leurs comparateurs. Quant aux mèches, l'évaluation est basée sur la comparaison de leur coût par cm linéaire avec la médiane et la moyenne des coûts par cm linéaire de leurs comparateurs.

Dans le présent cas, les comparateurs choisis sont les pansements et les mèches de fibres gélifiantes inscrits sur les listes, dont les dimensions de la surface active ou la longueur s'apparentent respectivement à celles des pansements et de la mèche étudiés. Le tableau qui suit présente les résultats de cette évaluation.

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

Comparaison des coûts des pansements et de la mèche Exufiber^{MC} et des pansements absorbants – fibres gélifiantes

Exufiber ^{MC}		Pansements absorbants – fibres gélifiantes		
PANSEMENTS				
Dimension – surface active	Coût par cm ² de surface active ^a	Surface active	Coût par cm ² de surface active ^a	
			Moyenne	Médiane
5 cm x 5 cm – 25 cm ²	0,0674 \$	Moins de 100 cm ²	0,0675 \$	0,0673 \$
10 cm x 10 cm – 100 cm ²	0,0352 \$	100 cm ² à 200 cm ²	0,0343 \$	0,0373 \$
15 cm x 15 cm – 225 cm ²	0,039 \$	201 cm ² à 500 cm ²	0,0366 \$	0,0414 \$
MÈCHE				
Longueur	Coût par cm linéaire ^a	Longueur	Coût par cm linéaire ^a	
			Moyenne	Médiane
45 cm	0,1507 \$	30 cm à 90 cm	0,1507 \$	0,1508 \$

a Le coût est calculé à partir des prix de vente garantis des comparateurs tirés de la *Liste des médicaments* de février 2017 ou de celui soumis par le fabricant.

Les coûts par cm² de surface active des pansements Exufiber^{MC} sont inférieurs à la moyenne ou à la médiane des coûts par cm² de surface active de leurs comparateurs. Le coût par cm linéaire de la mèche à l'étude est égal ou inférieur à la moyenne et à la médiane de ceux de ses comparateurs. Par conséquent, ces pansements et cette mèche satisfont aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

L'inscription de la mèche et des pansements étudiés pourrait générer de faibles économies au budget de la RAMQ.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont d'avis d'inscrire les pansements et la mèche Exufiber^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général et sur la *Liste des médicaments – Établissements*. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La capacité d'absorption et la résistance au déchirement d'Exufiber^{MC} sont jugées satisfaisantes.
- Les données disponibles relatives à l'innocuité ne laissent pas présager d'effet délétère en raison de la présence d'alcool polyvinylique dans les pansements à l'étude.
- Le coût par cm² de surface active des pansements est inférieur à la moyenne et à la médiane de ceux de leurs comparateurs.
- Le coût par cm linéaire de la mèche est égal ou inférieur à la moyenne et à la médiane de ceux de ses comparateurs.
- L'inscription des pansements et de la mèche étudiés pourrait générer de faibles économies au budget de la RAMQ.

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

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

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Smet S, Beele H, Saine L, et coll.** Open, non-comparative, multi-centre post market clinical follow-up investigation to evaluate performance and safety on pressure ulcers when using a gelling fibre dressing* as intended [affiche]. Gand, Belgique : Ghent University Hospital; 2015.

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

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

EXUFIBER AG+^{MC} – Traitement des plaies

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Exufiber Ag+

Dénomination commune : Pansement antimicrobien – argent

Fabricant : Mölnlycke

Formes : Pansement et mèche

Dimensions : Moins de 100 cm² (surface active), 100 cm² à 200 cm² (surface active), 201 cm² à 500 cm² (surface active), plus de 500 cm² (surface active) et 30 cm à 90 cm

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception (15 cm x 15 cm – 225 cm²)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments (5 cm x 5 cm – 25 cm², 10 cm x 10 cm – 100 cm² et 20 cm x 30 cm – 600 cm²)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique (mèche 2 cm x 45 cm)

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre :

- d'inscrire le pansement Exufiber Ag+^{MC} (15 cm x 15 cm – 225 cm²) à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments.

Ses indications reconnues seraient les mêmes que celles des pansements inscrits sous la dénomination commune suivante : pansement antimicrobien – argent.

- de ne pas inscrire les pansements suivants sur les listes des médicaments :
 - Exufiber Ag+^{MC} (5 cm x 5 cm – 25 cm²)
 - Exufiber Ag+^{MC} (10 cm x 10 cm – 100 cm²)
 - Exufiber Ag+^{MC} (20 cm x 30 cm – 600 cm²)

Enfin, il recommande au ministre de ne pas inscrire la mèche Exufiber Ag+^{MC} (2 cm x 45 cm) sur les listes des médicaments, car elle ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Exufiber Ag+^{MC} est une gamme de pansements absorbants non bordés, non tissés, constitués de fibres gélifiantes d'alcool polyvinylique résistantes à la rupture et enduits de sulfate d'argent. L'usage des pansements absorbants antimicrobiens d'argent est recommandé pour le traitement de plaies modérément à hautement exsudatives colonisées de façon critique et des brûlures graves. Plusieurs pansements antimicrobiens d'argent, composés de fibres gélifiantes, sont inscrits sur les listes des médicaments à certaines conditions. Par contre, aucune mèche

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

de cette nature n'y figure. Notons que les pansements Exufiber^{MC} font l'objet d'une recommandation dans le présent avis. Il s'agit de la première évaluation d'Exufiber Ag+^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La constitution d'Exufiber Ag+^{MC} se résume à un pansement Exufiber^{MC} auquel est intégré du sulfate d'argent comme agent antimicrobien. Le présent avis rapporte que la valeur thérapeutique d'Exufiber^{MC} est reconnue à titre de pansement absorbant de fibres gélifiantes. Notons que plusieurs pansements antimicrobiens inscrits sur les listes contiennent du sulfate d'argent. Des données non publiées, recueillies *in vitro*, ont révélé que la teneur de ce sel d'argent dans le pansement Exufiber Ag+^{MC} a conduit à une réduction jugée très significative de la charge bactérienne d'agents pathogènes. De plus un effet antimicrobien satisfaisant a duré au moins trois jours, soit la durée maximale recommandée pour le port de ce pansement; cette durée est compatible avec le soin des plaies colonisées de façon critique, qui requiert un examen deux fois par semaine.

Pour les raisons précitées, la valeur thérapeutique des pansements Exufiber Ag+^{MC} sous forme de compresse est reconnue. Cependant, en l'absence d'étude comparative avec un pansement d'argent inscrit contenant des fibres gélifiantes, aucune valeur ajoutée ne peut être attribuée à ces nouveaux pansements.

Jusqu'à maintenant, l'INESSS n'a jamais reconnu la valeur thérapeutique des mèches d'argent, car l'une des conditions requises pour le paiement des pansements antimicrobiens est l'obligation de faire une culture de la plaie colonisée de façon critique, en vue de démontrer la présence d'agents pathogènes. Or, de l'avis de cliniciens, il est fréquent de ne pouvoir la faire convenablement lorsque la plaie est étroite et profonde. C'est pourquoi la valeur thérapeutique des mèches Exufiber Ag+^{MC} ne peut être entérinée.

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

L'évaluation économique des pansements repose sur la comparaison de leur coût par cm² de surface active avec la médiane et la moyenne des coûts par cm² de surface active de leurs comparateurs inscrits sur les listes des médicaments.

Dans le présent cas, les comparateurs choisis sont les pansements appartenant à la catégorie « pansement antimicrobien – argent », constitués de fibres gélifiantes, dont les dimensions de la surface active s'apparentent à celles des pansements étudiés. Le tableau qui suit présente les résultats de cette évaluation.

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

Comparaison des coûts des pansements Exufiber Ag+^{MC} et des pansements antimicrobiens d'argent composés de fibres gélifiantes

Exufiber Ag+ ^{MC}		Pansements antimicrobiens – argent composés de fibres gélifiantes		
Dimension – surface active	Coût par cm ² de surface active ^a	Surface active	Coût par cm ² de surface active ^a	
			Moyenne	Médiane
5 cm x 5 cm – 25 cm ²	0,1156 \$	Moins de 100 cm ²	0,1131 \$	0,1122 \$
10 cm x 10 cm – 100 cm ²	0,0653 \$	100 cm ² à 200 cm ²	0,0651 \$	0,0645 \$
15 cm x 15 cm – 225 cm ²	0,0658 \$	201 cm ² à 500 cm ²	0,0664 \$	0,0657 \$
20 cm x 30 cm – 600 cm ²	0,079 \$	Plus de 500 cm ²	0,0779 \$	0,0779 \$

a Le coût est calculé à partir des prix de vente garantis des comparateurs tirés de la *Liste des médicaments* de février 2017 ou de celui soumis par le fabricant.

Le coût par cm² de surface active des pansements Exufiber Ag+^{MC} mesurant 5 cm x 5 cm – 25 cm², 10 cm x 10 cm – 100 cm² et 20 cm x 30 cm – 600 cm² est supérieur à la moyenne et à la médiane des coûts par cm² de surface active de leurs comparateurs. Ainsi, ils ne satisfont pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

En revanche, le coût par cm² de surface active du pansement Exufiber Ag+^{MC} (15 cm x 15 cm – 225 cm²) est inférieur à la moyenne des coûts par cm² de surface active de ses comparateurs. En conséquence, il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

L'inscription du pansement, pour lequel le résultat de la comparaison des coûts précitée lui est favorable, pourrait générer de faibles économies au budget de la RAMQ.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent d'inscrire Exufiber Ag+^{MC} (15 cm x 15 cm – 225 cm²) sur les listes des médicaments et de ne pas y inscrire les pansements Exufiber Ag+^{MC} (5 cm x 5 cm – 25 cm², 10 cm x 10 cm – 100 cm² et 20 cm x 30 cm – 600 cm²) et la mèche Exufiber Ag+^{MC} (2 cm x 45 cm). Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La valeur thérapeutique des pansements Exufiber^{MC} a été reconnue.
- L'activité antimicrobienne du pansement Exufiber Ag+^{MC} est jugée satisfaisante.
- En l'absence d'étude clinique comparant les pansements Exufiber Ag+^{MC} en compresse avec un comparateur inscrit sur les listes des médicaments, aucune valeur ajoutée ne peut leur être conférée.
- La pertinence clinique des mèches antimicrobiennes n'est toujours pas établie.
- Le coût par cm² de surface active d'Exufiber Ag+^{MC} (15 cm x 15 cm – 225 cm²) est inférieur à la moyenne des coûts par cm² de surface active de ses comparateurs.
- Le coût par cm² de surface active des autres pansements Exufiber Ag+^{MC} est supérieur à la moyenne et à la médiane des coûts par cm² de surface active de leurs comparateurs.
- De faibles économies seraient possibles à la suite de l'inscription du pansement Exufiber Ag+^{MC} (15 cm x 15 cm – 225 cm²).

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

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

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

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

MEPILEX XT^{MC} – Traitement des plaies

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Mepilex XT

Dénomination commune : Pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association

Fabricant : Mölnlycke

Forme : Pansement

Dimensions : 100 cm² à 200 cm² (surface active), 201 cm² à 500 cm² (surface active) et plus de 500cm² (surface active)

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire dans la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général et sur la *Liste des médicaments – Établissements*, les pansements suivants :

- Mepilex XT^{MC} (10 cm x 10 cm – 100 cm²)
- Mepilex XT^{MC} (10 cm x 20 cm – 178,6 cm²)
- Mepilex XT^{MC} (15 cm x 15 cm – 225 cm²)
- Mepilex XT^{MC} (20 cm x 20 cm – 400 cm²)
- Mepilex XT^{MC} (20 cm x 50 cm – 1 000 cm²)

Pour l'inscription sur la liste du régime général, leurs indications reconnues seraient les mêmes que celles des pansements inscrits sous la dénomination commune suivante : Pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Mepilex XT^{MC} est une gamme de pansements, non bordés, dotés de canaux de drainage qui facilitent l'absorption des exsudats, quel que soit leur degré de viscosité. Ils sont constitués d'une enduction de silicone souple côté plaie, d'un coussin absorbant souple en mousse de polyuréthane et d'un film externe en polyuréthane perméable à la vapeur et étanche à l'eau. Ces pansements sont indiqués pour traiter une variété de plaies exsudatives, notamment des ulcères de jambe ou de pied et des escarres. Plusieurs pansements appartenant à la catégorie des pansements absorbants de mousse hydrophile, seule ou en association, sont inscrits sur la *Liste des médicaments – Établissements* et dans la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de la gamme de pansements Mepilex XT^{MC}.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

En raison de la nature des constituants des pansements Mepilex XT^{MC}, ceux-ci s'apparentent à des pansements de mousse hydrophile, seule ou en association, inscrits sur les listes. Leur valeur thérapeutique ayant été reconnue, ils sont considérés comme des comparateurs appropriés. Par extrapolation, la valeur thérapeutique de Mepilex XT^{MC} peut donc être admise.

Afin de vérifier si Mepilex XT^{MC} procure des bienfaits cliniques additionnels par rapport à ses comparateurs, l'INESSS a examiné des résultats comparatifs de tests en laboratoire, notamment sur leur capacité d'absorption et de rétention, en fonction du degré de viscosité de l'exsudat. En plus, une étude clinique observationnelle, non comparative et d'une durée de six semaines, a été analysée (Lantin 2015). Bien que les conclusions avancées dans cette documentation portent à croire que Mepilex XT^{MC} soit doté de propriétés intéressantes, l'INESSS n'est pas en mesure de lui conférer une valeur thérapeutique incrémentale. En effet, en l'absence d'étude clinique comparative, il serait inapproprié de conjecturer une supériorité de nature clinique à Mepilex XT^{MC}, seulement à partir des résultats comparatifs des tests *in vitro*.

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

L'évaluation économique des pansements repose sur la comparaison de leur coût par cm² de surface active avec la médiane et la moyenne des coûts par cm² de surface active de leurs comparateurs inscrits sur les listes.

Dans le présent cas, les comparateurs choisis sont les pansements de mousse hydrophile, seule ou en association, dont les dimensions de la surface active s'apparentent à celles des pansements à l'étude. Le tableau qui suit présente les résultats de cette évaluation.

Comparaison des coûts des pansements Mepilex XT^{MC} et des pansements de la catégorie « Pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association »

Mepilex XT ^{MC}		Pansement absorbant – mousse hydrophile seule ou en association		
Dimension – surface active	Coût par cm ² de surface active ^a	Surface active	Coût par cm ² de surface active ^a	
			Moyenne	Médiane
10 cm x 10 cm – 100 cm ²	0,0387 \$	100 cm ² à 200 cm ²	0,0386 \$	0,0395 \$
10 cm x 20 cm – 178,6 cm ²	0,0387 \$			
15 cm x 15 cm – 225 cm ²	0,0364 \$	201 cm ² à 500 cm ²	0,0349 \$	0,0379 \$
20 cm x 20 cm – 400 cm ²	0,0364 \$			
20 cm x 50 cm – 1 000 cm ²	0,0430 \$	Plus de 500 cm ²	0,0430 \$	0,0430 \$

a Le coût est calculé à partir des prix de vente garantis des comparateurs tirés de la *Liste des médicaments* de février 2017 ou de celui soumis par le fabricant.

Les coûts par cm² de surface active de tous les pansements Mepilex XT^{MC} sont inférieurs ou identiques à la moyenne ou à la médiane des coûts par cm² de surface active de leurs comparateurs. Par conséquent, ils satisfont aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

L'inscription des pansements Mepilex XT^{MC} pourrait générer de faibles économies au budget de la RAMQ.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont d'avis d'inscrire dans la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* du régime général et sur la *Liste des médicaments – Établissements* les cinq pansements Mepilex XT^{MC} à l'étude. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Les constituants des pansements Mepilex XT^{MC} s'apparentent à ceux de pansements de mousse hydrophile, seule ou en association, dont la valeur thérapeutique a déjà été reconnue.
- En l'absence d'étude clinique comparant ces pansements avec un comparateur inscrit sur les listes des médicaments, aucune valeur ajoutée ne peut leur être conférée.
- Les coûts par cm² de surface active de ces pansements sont inférieurs ou identiques à la moyenne ou à la médiane de ceux de leurs comparateurs.
- De faibles économies seraient possibles à la suite de l'inscription de ces pansements.

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

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

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

PHYSIOTULLE^{MC} – Traitement des plaies

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Physiotulle

Dénomination commune : Pansement interface

Fabricant : Coloplast

Forme : Pansement

Dimensions : 100 cm² à 200 cm² (surface active) et 201 cm² à 500 cm² (surface active)

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

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire les pansements de la gamme Physiotulle^{MC} sur les listes des médicaments, car ils ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des plaies.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Physiotulle^{MC}, un pansement interface non adhérent, est composé d'une maille de tricot de polyester imprégnée de particules de carboxyméthylcellulose en suspension dans une gelée de pétrole. Il réduirait ainsi la douleur et les traumatismes lors des changements de pansements. Des pansements de type interface sont inscrits dans la *Liste des médicaments – Établissements* et, à titre de médicament d'exception, dans la *Liste des médicaments* du régime général « pour faciliter le traitement des personnes souffrant de brûlures graves très douloureuses ». Ils sont constitués de polyamide ou de silicone (Tegaderm^{MC}-Couche prérevêtement non adhérent et Mepitel^{MC}). Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS de la gamme de pansements Physiotulle^{MC}.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

D'entrée de jeu, il importe de rappeler que l'inscription de pansements interfaces sur les listes des médicaments a été justifiée principalement par un besoin de santé particulier à combler, comme en témoigne leur indication de paiement. De fait, l'objectif est de pouvoir changer plusieurs fois le pansement secondaire en laissant en place le pansement interface dont la composition permet le retrait sans ou avec peu de douleur. L'évaluation de la valeur thérapeutique de Physiotulle^{MC} a donc été réalisée dans cette optique.

Dans la documentation soumise, la publication d'Humbert (2003) a été retenue pour évaluer la valeur thérapeutique. Cette publication porte sur une étude observationnelle non comparative, réalisée notamment chez 498 personnes porteuses d'une plaie chronique de causes diverses, non infectée, légèrement à modérément exsudative dans la majorité des cas et traitée pendant un maximum de 30 jours avec Physiotulle^{MC}.

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

L'absence de comparaison avec un pansement interface approprié et différentes lacunes empêchent la prise en considération de ses résultats, pour apprécier les bienfaits attendus de Physiotulle^{MC} comme pansement interface. Outre la diversité des types de plaies traitées, l'absence d'information sur les pansements secondaires utilisés et sur l'usage ou non de la compression, lorsqu'elle était requise, compte parmi les faiblesses repérées. Au surplus, on y constate que la durée médiane du port de Physiotulle^{MC} a été d'environ 2 jours, soit beaucoup plus courte que celle recherchée pour un pansement interface, qui peut varier de 7 à 14 jours.

En conclusion, la qualité de la preuve soumise est insuffisante pour permettre de statuer sur la valeur thérapeutique de Physiotulle^{MC}, en ce qui concerne un usage semblable à celui reconnu pour les pansements inscrits sur les listes sous la dénomination commune « pansement interface – polyamide ou silicone ».

La recommandation des membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Humbert P, Téot L, Wolkenstein P, et coll.** Acute and superficial chronic wound management in outpatient care [traduction en anglais de l'article de la revue Impact Médecine, « Plaies aiguës et chroniques superficielles : prise en charge en ambulatoire »]. Peterborough, Royaume-Uni : Coloplast Ltd.;2003. Disponible à : <https://www.mebis.nl/framework/modules/Catalog/media/products/Physiotulle-French-study.pdf>.

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

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

PHYSIOTULLE Ag^{MC} – Traitement des plaies

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Physiotulle Ag

Dénomination commune : Pansement antimicrobien – argent

Fabricant : Coloplast

Forme : Pansement

Dimensions : 100 cm² à 200 cm² (surface active) et 201 cm² à 500 cm² (surface active)

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

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire les pansements Physiotulle Ag^{MC} sur les listes des médicaments, car ils ne satisfont pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Physiotulle Ag^{MC} est une gamme de pansements antimicrobiens dont la capacité d'absorption est limitée. Ces pansements sont constitués d'une maille de tricot de polyester imprégnée de particules de carboxyméthylcellulose en suspension dans une gelée de pétrole, auxquels de la sulfadiazine d'argent est incorporée. Présentement, aucun pansement antimicrobien de cette composition n'est inscrit sur les listes des médicaments. Par contre, à titre de médicaments d'exception, y figurent trois pansements d'argent non absorbants : Acticoat^{MC}, Acticoat Flex 3^{MC} et Tegaderm 3M^{MC} pansement aux ions d'argent^{MC}. En résumé, leur indication de paiement concerne le soin des brûlures graves et des plaies colonisées de façon critique. Il s'agit de la première évaluation de Physiotulle Ag^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Bien que les plaies colonisées de façon critique soient généralement très exsudatives, la pertinence clinique de l'usage d'un pansement antimicrobien d'argent, dont la capacité d'absorption est limitée, peut être admise si ce pansement est accompagné d'un pansement secondaire absorbant non antimicrobien qui pallie son faible pouvoir d'absorption. En se fondant sur ce principe, la faible capacité d'absorption de Physiotulle Ag^{MC} en justifierait donc l'emploi aux mêmes fins que celles de ses comparateurs, soit les pansements antimicrobiens non absorbants énumérés ci-dessus. De plus, la durée maximale recommandée pour le port du pansement à l'étude, soit trois jours, convient au soin des plaies colonisées de façon critique, car elles doivent être évaluées deux fois par semaine.

Physiotulle Ag^{MC} contient de la sulfadiazine d'argent comme agent antimicrobien. Elle est aussi présente dans la gamme de pansements Allevyn Ag^{MC}, dont la valeur thérapeutique a déjà été reconnue. Quoique la pertinence de la sulfadiazine d'argent puisse alors être implicitement reconnue sous l'angle de sa nature et de sa propriété antimicrobienne, il importe minimalement de savoir si l'ampleur de l'effet antimicrobien du pansement Physiotulle Ag^{MC} est satisfaisante.

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

En vue de le confirmer, la documentation soumise, constituée de l'étude de Jørgensen (2006) et de données relatives à des tests *in vitro*, a été évaluée.

L'étude de Jørgensen (2006) consiste en une étude observationnelle, multicentrique, non comparative, d'une durée de 4 semaines et menée auprès de 30 personnes. Elle vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Physiotulle Ag^{MC} pour traiter des ulcères de jambes présentant un retard de cicatrisation et des signes cliniques de colonisation. Ce pansement était laissé en place pendant un maximum de trois jours, recouvert du pansement Alione^{MC} non commercialisé au Canada, en association avec une compression élastique.

Les résultats de cette étude ne peuvent être retenus en raison de limites ou de biais potentiels, notamment :

- La présence d'un agent pathogène et son éradication n'ont pas été confirmées par une culture.
- Le pansement secondaire a pu avoir un effet thérapeutique.
- Même en présence de signes cliniques compatibles avec une colonisation critique, les ulcères veineux peuvent s'améliorer lorsque la compression est utilisée.
- En l'absence de groupe contrôle, il est difficile d'apprécier l'ampleur des bénéfices attribuables strictement au pansement Physiotulle Ag^{MC}.

Quant aux données *in vitro* fournies, elles consistent en la mesure de zones d'inhibition de la croissance de certains microorganismes autour d'un échantillon de Physiotulle Ag^{MC}. Le type de test effectué pourrait être acceptable. Cependant, l'information sur la procédure de ce test et sur la technique de mesure n'est pas suffisamment détaillée pour pouvoir interpréter convenablement les résultats. Par conséquent, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'ampleur de l'activité antimicrobienne du pansement étudié.

Du point de vue de l'innocuité, l'usage de Physiotulle Ag^{MC} est contre-indiqué chez les personnes allergiques aux sulfamidés, en raison de son contenu en sulfadiazine d'argent.

En conclusion, les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ne sont pas en mesure de statuer sur la valeur thérapeutique de Physiotulle Ag^{MC}, car la preuve soumise est insuffisante pour démontrer que son effet antimicrobien est satisfaisant.

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

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Jørgensen B, Bech-Thomsen N, Grenov B, et coll.** Effect of a new silver dressing on chronic venous leg ulcers with signs of critical colonisation. *J Wound Care* 2006;15(3):97-100.

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

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

RESTORE^{MC} INTERFACE ARGENT – Traitement des plaies

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Restore Interface Argent

Dénomination commune : Pansement antimicrobien – argent

Fabricant : Hollister

Forme : Pansement

Dimensions : 100 cm² à 200 cm² (surface active) et 201 cm² à 500 cm² (surface active)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire les pansements Restore^{MC} Interface Argent sur les listes des médicaments.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Restore^{MC} Interface Argent est une gamme de pansements dont la capacité d'absorption est limitée. Ils sont constitués de particules d'hydrocolloïde mélangées à de la vaseline, auxquelles du sulfate d'argent est incorporé. Présentement, aucun pansement antimicrobien de cette composition n'est inscrit sur les listes des médicaments. Par contre, y figurent, à certaines conditions, trois pansements d'argent non absorbants : Acticoat^{MC}, Acticoat Flex 3^{MC} et Tegaderm 3M^{MC} pansement aux ions d'argent. Il s'agit de la troisième évaluation de Restore^{MC} Interface Argent par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Décembre 2016 [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Aux évaluations précédentes, l'INESSS n'a pu statuer sur la valeur thérapeutique de Restore^{MC} Interface Argent, d'abord par faute de données comparatives avec des pansements antimicrobiens d'argent inscrits sur les listes des médicaments, ensuite parce que son faible pouvoir absorbant rend incompatible son usage seul pour le soin des plaies infectées ou colonisées de façon critique, généralement exsudatives, lesquelles sont visées par l'indication reconnue de paiement des pansements antimicrobiens inscrits. Néanmoins, l'INESSS avait reconnu l'activité antimicrobienne de Restore^{MC} Interface Argent.

Dans les présents travaux, l'INESSS a considéré un argumentaire soumis par le fabricant dans lequel celui-ci compare Restore^{MC} Interface Argent à d'autres pansements antimicrobiens, inscrits sur les listes, qui requièrent l'utilisation d'un pansement secondaire. Aussi l'INESSS a-t-il examiné Restore^{MC} Interface Argent sous un angle différent, en tenant compte de plusieurs éléments dont les principaux se résument comme suit.

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

- Compte tenu du faible pouvoir absorbant de Restore^{MC} Interface Argent, les comparateurs choisis pourraient être les pansements Acticoat^{MC}, Acticoat Flex 3^{MC} et Tegaderm 3M^{MC} pansement aux ions d'argent^{MC}; le substrat sur ou dans lequel l'argent est intégré est constitué de fibres de coton ou de polyester. De l'avis des experts consultés, l'usage de tels pansements demeure pertinent, d'un point de vue clinique, pour traiter des plaies colonisées de façon critique, si on les combine à un pansement absorbant non antimicrobien qui pallie leur faible pouvoir d'absorption. Le choix du pansement secondaire repose sur la capacité d'absorption recherchée par le clinicien, en fonction notamment de son évaluation de la quantité d'exsudat produit par la plaie et des différents stades du processus de sa guérison.
- Le pansement Restore^{MC} mousse avec argent, dont la valeur thérapeutique a été reconnue, est constitué d'une mousse de polyuréthane et d'une enduction, côté plaie, dont la composition est identique à Restore^{MC} Interface Argent. Le bien-fondé de l'association Restore^{MC} Interface Argent à un pansement absorbant est donc avéré implicitement.
- La durée maximale recommandée pour le port du pansement Restore^{MC} Interface Argent, soit trois jours, convient au soin des plaies colonisées de façon critique, car celles-ci doivent être évaluées deux fois par semaine.

Partant des arguments ci-dessus, la pertinence de l'usage de Restore^{MC} Interface Argent est admise pour le soin des plaies colonisées de façon critique, au même titre que les autres pansements d'argent non absorbants déjà inscrits. Cependant, en l'absence de données cliniques comparant ces derniers et Restore^{MC} Interface Argent, aucune valeur thérapeutique incrémentale ne peut lui être attribuée.

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

L'évaluation économique des pansements repose sur la comparaison de leur coût par cm² de surface active avec la médiane et la moyenne des coûts par cm² de surface active de leurs comparateurs inscrits sur les listes des médicaments. Dans le présent cas, les comparateurs choisis sont les pansements d'argent non absorbants précités, dont les dimensions de la surface active s'apparentent à celles des pansements étudiés. Le tableau qui suit présente les résultats de cette évaluation.

Comparaison des coûts des pansements Restore^{MC} Interface Argent et des pansements non absorbants appartenant à la catégorie « pansement antimicrobien – argent »

Restore ^{MC} Interface Argent		Pansements antimicrobiens – argent (non absorbants)		
Dimension – surface active	Coût par cm ² de surface active ^a	Surface active	Coût par cm ² de surface active ^a	
			Moyenne	Médiane
10 cm x 12,5 cm - 125 cm ²	0,0624 \$	100 cm ² à 200 cm ²	0,0405 \$	0,0405 \$
15 cm x 20 cm - 300 cm ²	0,0625 \$	201 cm ² à 500 cm ²	0,0388 \$	0,0388 \$

a Le coût est calculé à partir des prix de vente garantis des comparateurs tirés de la *Liste des médicaments* de février 2017 ou de celui soumis par le fabricant.

Le coût par cm² de surface active des deux pansements à l'étude est supérieur à la moyenne et à la médiane des coûts par cm² de surface active de leurs comparateurs. Ils ne satisfont donc pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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

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

L'inscription des pansements Restore^{MC} Interface Argent entraînerait des coûts au budget de la RAMQ.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent de ne pas inscrire les pansements Restore^{MC} Interface Argent sur les listes des médicaments.

Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- La valeur thérapeutique du pansement absorbant Restore^{MC} mousse avec argent, constitué notamment d'une interface d'argent dont la composition est identique à celle de Restore^{MC} Interface Argent, a déjà été reconnue.
- L'usage de pansements d'argent non absorbants est pertinent, d'un point de vue clinique, pour traiter des plaies colonisées de façon critique, si on les combine à un pansement secondaire absorbant.
- Aucun avantage thérapeutique ne peut être attribué à Restore^{MC} Interface Argent, par rapport à ses comparateurs, en l'absence d'une étude clinique comparative.
- Le coût par cm² de surface active des deux pansements à l'étude est supérieur à la moyenne et à la médiane de ceux de leurs comparateurs.

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

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

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

RECOMMANDATIONS RELATIVES AUX DEMANDES D'INSCRIPTION VISANT L'AJOUT DE FORMATS À DES PANSEMENTS DÉJÀ INSCRITS

Nom commercial	Fabricant	Recommandation
Biatain ^{MC} Silicone (10 cm x 20 cm – 85,3 cm ²)	Coloplast	Avis d'inscription à la liste du RGAM – Médicament d'exception et à la Liste Établissements
Biatain ^{MC} Silicone (10 cm x 30 cm – 140,3 cm ²)	Coloplast	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
Biatain ^{MC} Silicone Lite (5 cm x 5 cm – 4,8 cm ²)	Coloplast	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
Biatain ^{MC} Silicone Lite (5 cm x 12,5 cm – 21,3 cm ²)	Coloplast	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
Biatain ^{MC} Silicone Sacrum (15 cm x 19 cm – 222 cm ²)	Coloplast	Avis d'inscription à la liste du RGAM – Médicament d'exception et à la Liste Établissements
Biatain ^{MC} Silicone Sacrum (25 cm x 25 cm – 405 cm ²)	Coloplast	Avis d'inscription à la liste du RGAM – Médicament d'exception et à la Liste Établissements

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

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
B.M.S.	Eliquis	apixaban (FA)	Co.	2,5 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
B.M.S.	Eliquis	apixaban (FA)	Co.	5 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
B.M.S.	Opdivo	nivolumab (mélanome)	Sol. Perf. I.V.	10 mg/mL (10 mL)	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements - Médicament d'exception
B.M.S.	Opdivo	nivolumab (mélanome)	Sol. Perf. I.V.	10 mg/mL (4 mL)	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements - Médicament d'exception
BAYER	Kyleena	lévonorgestrel	Sys. Intra-Utér.	19,5 mg	Avis d'inscription aux listes des médicaments
BAYER	Xarelto	rivarobaxan (TEV)	Co.	15 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
BAYER	Xarelto	rivarobaxan (TEV)	Co.	20 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
BAYER	Xarelto	rivaroxaban (FA)	Co.	10 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
BAYER	Xarelto	rivaroxaban (FA)	Co.	15 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
BAYER	Xarelto	rivaroxaban (FA)	Co.	20 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
BIOGEN	Zinbryta	daclizumab bêta	Sol. Inj. S.C. (ser)	150 mg/mL (1 mL)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
BIOMARIN	Kuvan	saproptérine (dichlorhydrate de)	Co.	100 mg	Avis de refus de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception- Avec conditions
BIOSYENT	Cysview	hexaminolévulinate (chlorhydrate d')	Trousse	100 mg	Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements - Valeur thérapeutique
BO. ING.	Pradaxa	dabigatran etelixate (FA)	Caps.	110 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
BO. ING.	Pradaxa	dabigatran etelixate (FA)	Caps.	150 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
CELGENE	Revlimid	lénalidomide	Caps.	10 mg	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament exception
CELGENE	Revlimid	lénalidomide	Caps.	15 mg	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament exception
CELGENE	Revlimid	lénalidomide	Caps.	2,5 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
CELGENE	Revlimid	lénalidomide	Caps.	20 mg	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament exception
CELGENE	Revlimid	lénalidomide	Caps.	25 mg	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament exception
CELGENE	Revlimid	lénalidomide	Caps.	5 mg	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament exception
COLOPLAST	Biatain Silicone (10 cm x 20 cm - 85,3 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
COLOPLAST	Biatain Silicone (10 cm x 30 cm - 140,3 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
COLOPLAST	Biatain Silicone Lite (5 cm x 12,5 cm - 21,3 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
COLOPLAST	Biatain Silicone Lite (5 cm x 5 cm - 4,8 cm²)	pansement absorbant bordé - mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
COLOPLAST	Biatain Silicone Sacrum (15 cm x 19 cm - 222 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Sacrum ou triangulaire	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
COLOPLAST	Biatain Silicone Sacrum (25 cm x 25 cm - 405 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Sacrum ou triangulaire	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
COLOPLAST	Physiotulle (10 cm x 10 cm - 100 cm²)	pansement interface	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
COLOPLAST	Physiotulle (10 cm x 20 cm - 200 cm²)	pansement interface	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
COLOPLAST	Physiotulle (15 cm x 15 cm - 225 cm²)	pansement interface	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
COLOPLAST	Physiotulle (15 cm x 20 cm - 300 cm²)	pansement interface	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
COLOPLAST	Physiotulle Ag (10 cm x 10 cm - 100 cm²)	Pansement antimicrobien - argent	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
COLOPLAST	Physiotulle Ag (15 cm x 15 cm - 225 cm²)	Pansement antimicrobien - argent	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
FRESENIUS	SmofKabiven Peripheral	acides aminés/électrolytes/dextrose/lipides	Emuls. Inj.	3,2 % - 0,4 % - 7,1 % - 2,8 %	Avis d'inscription à la Liste Établissements
GILEAD	Odefsey	emtricitabine/rilpivirine (chlorhydrate de)/ténofovir alafénamide (hémifumarate de)	Co.	200 mg - 25 mg - 25 mg	Avis d'inscription aux listes des médicaments
HOLLISTER	Restore Interface Argent (10 cm x 12,5 cm - 125 cm²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
HOLLISTER	Restore Interface Argent (15 cm x 20 cm - 300 cm²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
HOSPIRA	Ciprofloxacin Injection USP	ciprofloxacin (chlorhydrate de)	Sol. Perf. I.V.	2 mg/mL	Avis d'inscription à la Liste du RGAM
IPSEN	Dysport Therapeutic	abobotulinumtoxinA	Pd. Inj. I.M.	300 U	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
IPSEN	Dysport Therapeutic	abobotulinumtoxinA	Pd. Inj. I.M.	500 U	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
JANSS. INC	Simponi	golimumab	Sol. Inj. S.C. (App.)	100 mg/1 mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
JANSS. INC	Simponi	golimumab	Sol. Inj. S.C. (App.)	50 mg/0,5 mL	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes - Médicament d'exception - Valeur thérapeutique
JANSS. INC	Simponi	golimumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	100mg/1 mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
JANSS. INC	Simponi	golimumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	50 mg/0,5 mL	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes - Médicament d'exception - Valeur thérapeutique

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
JANSS. INC	Stelara	ustekinumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	90 mg/mL (1 mL)	Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
JANSS. INC	Stelara	ustekinumab	Sol. Perf. I.V.	5 mg/mL (26 mL)	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
LUNDBECK	Treanda	bendamustine (chlorhydrate de)	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Avis d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements - Médicament d'exception - Avec conditions
LUNDBECK	Treanda	bendamustine (chlorhydrate de)	Pd. Perf. I.V.	25 mg	Avis d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements - Médicament d'exception - Avec conditions
MEDEXUS	Metoject Sous-Cutané	méthotrexate	Sol. Inj. S.C. (ser)	17,5 mg/0,35 mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
MEDEXUS	Metoject Sous-Cutané	méthotrexate	Sol. Inj. S.C. (ser)	20 mg/0,4 mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
MEDEXUS	Metoject Sous-Cutané	méthotrexate	Sol. Inj. S.C. (ser)	22,5 mg/0,45 mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
MEDEXUS	Metoject Sous-Cutané	méthotrexate	Sol. Inj. S.C. (ser)	25 mg/0,5 mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
MOLNLYCKE	Exufiber (10 cm x 10 cm - 100 cm²)	pansement absorbant - fibres gélifiantes	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
MOLNLYCKE	Exufiber (15 cm x 15 cm - 225 cm²)	pansement absorbant - fibres gélifiantes	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
MOLNLYCKE	Exufiber (2 cm x 45 cm)	pansement absorbant - fibres gélifiantes	Mèche	30 cm à 90 cm	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
MOLNLYCKE	Exufiber (5 cm x 5 cm - 25 cm²)	pansement absorbant - fibres gélifiantes	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
MOLNLYCKE	Exufiber Ag+ (20 cm x 30 cm - 600 cm²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	Plus de 500 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
MOLNLYCKE	Exufiber Ag+ (10 cm x 10 cm - 100 cm²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
MOLNLYCKE	Exufiber Ag+ (15 cm x 15 cm - 225 cm²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
MOLNLYCKE	Exufiber Ag+ (2 cm x 45 cm)	pansement antimicrobien - argent	Mèche	30 cm à 90 cm	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
MOLNLYCKE	Exufiber Ag+ (5 cm x 5 cm - 25 cm²)	pansement antimicrobien - argent	Pans.	Moins de 100 cm² (surface active)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
MOLNLYCKE	Mepilex XT (10 cm x 10 cm - 100 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
MOLNLYCKE	Mepilex XT (10 cm x 20 cm - 178,6 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	100 cm² à 200 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
MOLNLYCKE	Mepilex XT (15 cm x 15 cm - 225 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
MOLNLYCKE	Mepilex XT (20 cm x 20 cm - 400 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	201 cm² à 500 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
MOLNLYCKE	Mepilex XT (20 cm x 50 cm - 1000 cm²)	pansement absorbant - mousse hydrophile seule ou en association	Pans.	Plus de 500 cm² (surface active)	Avis d'inscription à la Liste du RGAM - Médicament d'exception / Avis d'inscription à la Liste Établissements
N.NORDISK	Fiasp	insuline aspart	Sol. Inj. S.C.	100 U/mL	Avis d'inscription aux listes des médicaments
N.NORDISK	Fiasp FlexTouch	insuline aspart	Sol. Inj. S.C.	100 U/mL (3 mL)	Avis d'inscription aux listes des médicaments
N.NORDISK	Fiasp Penfill	insuline aspart	Sol. Inj. S.C.	100 U/mL (3 mL)	Avis d'inscription aux listes des médicaments
NOVARTIS	Izba	travoprost	Sol. Oph.	0,003 %	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
ORIMED	Vidextra	cholécalficérol	Caps.	50 000 UI	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
OTSUKA CAN	Rexulti	brexpiprazole	Co.	0,25 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
OTSUKA CAN	Rexulti	brexpiprazole	Co.	0,5 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
OTSUKA CAN	Rexulti	brexpiprazole	Co.	1 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
OTSUKA CAN	Rexulti	brexpiprazole	Co.	2 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
OTSUKA CAN	Rexulti	brexpiprazole	Co.	3 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
OTSUKA CAN	Rexulti	brexpiprazole	Co.	4 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
PIERRE FABRE	Hemangiol	propranolol (chlorhydrate de)	Sol. Orale	3,75 mg/mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
ROCHE	Gazyva	obinutuzumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/mL (40 mL)	Avis d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements - Médicament d'exception
ROCHE	Rituxan SC	rituximab	Sol. Inj. S.C.	120 mg/mL (11,7 mL)	Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements - Valeur thérapeutique
ROCHE SD	Accu-Chek Guide	réactif quantitatif du glucose dans le sang	Bandelette		Avis d'inscription à la Liste du RGAM
SANOPIAVEN	Kevzara	sarilumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	150 mg/1,14 mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
SANOPIAVEN	Kevzara	sarilumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	200 mg/1,14 mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
SANOPIAVEN	Praluent (seringue)	alirocumab (maladie cardiovasculaire athéroscléreuse)	Sol. Inj. S.C.	150 mg/mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
SANOPIAVEN	Praluent (seringue)	alirocumab (maladie cardiovasculaire athéroscléreuse)	Sol. Inj. S.C.	75 mg/mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
SANOPIAVEN	Praluent (stylo)	alirocumab (maladie cardiovasculaire athéroscléreuse)	Sol. Inj. S.C.	150 mg/mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
SANOPIAVEN	Praluent (stylo)	alirocumab (maladie cardiovasculaire athéroscléreuse)	Sol. Inj. S.C.	75 mg/mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
SERVIER	Lancora	ivabradine (chlorhydrate d')	Co.	5 mg	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
SERVIER	Lancora	ivabradine (chlorhydrate d')	Co.	7,5 mg	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
SERVIER	Lixiana	édoxaban (FA)	Co.	15 mg	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
SERVIER	Lixiana	édoxaban (FA)	Co.	30 mg	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
SERVIER	Lixiana	édoxaban (FA)	Co.	60 mg	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
SERVIER	Lixiana	édoxaban (TEV)	Co.	15 mg	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
SERVIER	Lixiana	édoxaban (TEV)	Co.	30 mg	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
SERVIER	Lixiana	édoxaban (TEV)	Co.	60 mg	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception

