

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 1^{er} février 2017

**Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
29 décembre 2016**

TABLE DES MATIÈRES

1	MÉDICAMENTS D'EXCEPTION.....	5
1.1	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION.....	5
	▪ <i>INVEGA TRINZA^{MC} – Schizophrénie</i>	5
1.2	RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVELLES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS	14
	▪ <i>IBAVYR^{MC} – Hépatite C chronique - cirrhose décompensée</i>	14
	▪ <i>INFLECTRA^{MC} – Colite ulcéreuse et Maladie de Crohn</i>	16
1.3	RECOMMANDATION DE MODIFICATION DES INDICATIONS RECONNUES POUR DES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION DÉJÀ INSCRITS	31
	▪ <i>HARVONI^{MC} – Hépatite C chronique de génotype 1</i>	31
	▪ <i>REMICADE^{MC} – Maladie de Crohn</i>	34
2	AVIS DE REFUS	37
2.1	RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE.....	37
	▪ <i>BRILINTA^{MC} – Prévention secondaire des événements athérothrombotiques</i>	37
	▪ <i>BYDUREON^{MC} – Diabète de type 2</i>	42
	▪ <i>CORTIMENT^{MC} – Colite ulcéreuse</i>	46
	▪ <i>COSENTYX^{MC} – Traitement de l'arthrite psoriasique</i>	52
	▪ <i>COSENTYX^{MC} – Traitement de la spondylite ankylosante</i>	58
	▪ <i>DUAKLIR^{MC} GENUAIR^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)</i>	63
	▪ <i>VIMIZIM^{MC} – Maladie de Morquio de type A</i>	70
2.2	RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS.....	79
	▪ <i>TALTZ^{MC} – Psoriasis en plaques</i>	79
3	AVIS AVEC CONDITIONS	87
	▪ <i>EPCLUSA^{MC} – Hépatite C chronique</i>	87
	▪ <i>EYLEA – Œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR)</i>	119
	▪ <i>PRALUENT^{MC} – Hypercholestérolémie familiale hétérozygote et maladie cardiovasculaire athéroscléreuse</i>	129
4	ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX.....	143
	▪ <i>AFINITOR^{MC} – Tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du poumon</i>	143
	▪ <i>DARZALEX^{MC} – Myélome multiple</i>	162
	▪ <i>IMBRUVICA^{MC} – Lymphome à cellules du manteau</i>	169
	▪ <i>IMBRUVICA^{MC} – Leucémie lymphoïde chronique</i>	187
	▪ <i>IMBRUVICA^{MC} – Macroglobulinémie de Waldenström</i>	202
	▪ <i>LYNPARZA^{MC} – Cancer de l'ovaire</i>	217

5	AUTRE AVIS	225
	▪ <i>REPATHA^{MC} – Hypercholestérolémie familiale hétérozygote.....</i>	<i>225</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 régionale des affaires médicales, universitaires et hospitalières de Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de la Capitale-Nationale

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
- Docteur Frédéric Bernier**, M.D., M.H.A., FRCPC
Endocrinologue, CIUSSS de l'Estrie-CHUS (Hôpital Fleurimont et Hôtel-Dieu de Sherbrooke), professeur agrégé, Département de médecine, Université de Sherbrooke
- 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
- Docteur Michel Cauchon**, M.D., C.C.M.F., F.C.M.F.
Omnipraticien, Unité de médecine familiale Maizerets, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de la Capitale-Nationale, professeur titulaire, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval
- Docteur Pierre Dagenais**, M.D., FRCPC, Ph. D.
Rhumatologue, CIUSSS de l'Estrie-CHUS (Hôtel-Dieu), professeur adjoint de clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke
- 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
- Madame Marie-Andrée Gosselin**, M. Éd.
Superviseure de stage, Faculté d'éducation, Université de Sherbrooke, consultante en éducation

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

Monsieur Jean Lachaine, B. Pharm., Ph. D.

Pharmacien, pharmacoeconomiste, professeur agrégé, Université de Montréal

Docteur Jacques Morin, M.D., M. Sc., FRCPC

Gériatre, (CHU de Québec – Université Laval) CIUSSS de la Capitale-Nationale

Monsieur Marc Parent, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., BCPS

Pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval, (Hôpital Saint-François d'Assise)

Madame Suzanne Philips-Nootens, M.D., LL.B., LL.M.

Professeure émérite et associée, Faculté de droit, Université de Sherbrooke

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 1^{er} février 2017 :

Cardiologie, chirurgie générale oncologique, dermatologie, endocrinologie, gastro-entérologie, gynécologie, hématologie, hépatologie, médecine interne, oncologie médicale, ophtalmologie, pédiatrie, pharmacie, pneumologie, psychiatrie et rhumatologie.

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 1^{er} février 2017, apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers traités pour cette mise à jour des listes des médicaments.

Dossiers maintenus à l'étude

Plusieurs demandes d'évaluation sont maintenues à l'étude en raison des ressources disponibles. Il s'agit des dossiers relatifs aux médicaments suivants. La sélection des dossiers a été basée sur divers critères de priorisation dans lesquels le besoin de santé, la gravité de la condition et la présence ou non d'options de traitement inscrites aux listes, ont été considérés. L'évaluation de ces dossiers est présentement en cours.

Nom commercialActikeral^{MC}Beduzil 1500^{MC}Contigenty One^{MC}Descovy^{MC}Entyvio^{MC}Foam Lite Convatec^{MC}Invokamet^{MC}Nasacort Allergy 24H^{MC}Pluscal^{MC}Synjardy^{MC}Toujeo SoloStar^{MC}Viacoram^{MC}Vistitan^{MC}Zaxine^{MC}**Indication**

Traitement topique des lésions de kératose actinique

Supplément de vitamine B12

Contraception d'urgence – nouvelle teneur

Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1

Traitement de la maladie de Crohn

Traitement des plaies

Traitement du diabète de type 2 – association de médicaments déjà inscrits

Soulagement des symptômes des rhinites allergiques apériodique et saisonnière – nouvelle formulation

Supplément calcique

Traitement du diabète de type 2 – association de médicaments déjà inscrits

Insuline glargine - Nouvelle teneur

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle

Traitement du glaucome ou de l'hypertension oculaire

Réduction du risque de récurrence de l'encéphalopathie hépatique – modification de l'indication de paiement en vigueur

1 MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

1.1 RECOMMANDATION D'AJOUT DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

INVEGA TRINZA^{MC} – Schizophrénie

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Invega Trinza

Dénomination commune : Palipéridone (palmitate de)

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Suspension injectable intramusculaire

Teneurs : 175 mg/0,875 ml, 263 mg/1,315 ml, 350 mg/1,75 ml et 525 mg/2,625 ml

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Invega Trinza^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de la schizophrénie.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ chez les personnes qui reçoivent des injections mensuelles de palmitate de palipéridone depuis au moins 4 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Invega Trinza^{MC} est une seringue préremplie renfermant une suspension injectable à libération prolongée de palipéridone, un agent antipsychotique atypique. Ce médicament s'administre tous les 3 mois par injection intramusculaire et est indiqué « pour le traitement de la schizophrénie chez les patients adultes ». Il contient la même substance active qu'Invega Sustenna^{MC}, un produit qui s'administre chaque mois pour le traitement de la schizophrénie et qui est actuellement inscrit sur les listes des médicaments à certaines conditions. Invega Trinza^{MC} peut être administré comme traitement d'entretien de la schizophrénie exclusivement chez les patients qui reçoivent Invega Sustenna^{MC} depuis au moins 4 mois. D'autres antipsychotiques atypiques injectables à libération prolongée, tels l'aripiprazole (Abilify Maintena^{MC}) et la rispéridone (Risperdal Consta^{MC}), sont également inscrits à la section des médicaments d'exception des listes. Il s'agit de la première évaluation d'Invega Trinza^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études PSY-3011 (Savitz 2016) et PSY-3012 (Berwaerts 2015) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

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 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).

L'étude PSY-3011 est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique et à double insu. Elle a pour but d'évaluer la non-infériorité d'Invega Trinza^{MC} par rapport à Invega Sustenna^{MC} pour le traitement des symptômes de la schizophrénie chez des patients dont l'état est stabilisé depuis 4 mois avec Invega Sustenna^{MC}. Elle a été réalisée chez 1 429 adultes ayant un diagnostic de schizophrénie, qui présentent un score total à l'échelle *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) entre 70 et 120 et ayant une détérioration de leur condition. L'essai comprend 4 phases. La première phase, d'une durée maximale de 3 semaines, a permis de cesser tout traitement antipsychotique chez les patients et d'évaluer leur tolérabilité à la palipéridone à longue action, s'ils n'en avaient jamais reçu. Lors de la deuxième phase, à devis ouvert, tous les patients ont reçu Invega Sustenna^{MC} à doses variables (50 mg, 75 mg, 100 mg ou 150 mg) pendant 17 semaines. Ensuite, les patients cliniquement stables, selon des critères prédéfinis, pouvaient participer à la phase d'entretien à double insu. Au cours de cette troisième phase, les patients étaient répartis aléatoirement pour continuer à recevoir une dose fixe d'Invega Sustenna^{MC} mensuellement ou une dose fixe d'Invega Trinza^{MC} (175 mg, 263 mg, 350 mg ou 525 mg) administrée tous les 3 mois, et ce, pendant 48 semaines. La dose d'Invega Trinza^{MC} choisie était égale à 3,5 fois la dose d'Invega Sustenna^{MC} administrée à la semaine 9 de la phase précédente. Un suivi des patients a été effectué au cours de la quatrième phase. L'objectif d'évaluation principal était la proportion de patients qui n'ont pas présenté de rechute à la fin de la phase d'évaluation à double insu de 48 semaines. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence entre les groupes est supérieure à -15 %. La supériorité a également été évaluée. Celle-ci était démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % était supérieure à 0. Les principaux résultats obtenus, lors de l'analyse primaire des données à 48 semaines (phase d'entretien) chez la population *per protocole* et en intention de traiter modifiée, 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 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).

Principaux résultats de l'étude PSY-3011 (Savitz 2016)

Paramètre d'évaluation à la semaine 48 de la phase d'évaluation à double insu	Transfert à Invega Trinza ^{MC} (n = 458)	Poursuite d'Invega Sustenna ^{MC} (n = 490)	Différence entre les groupes (IC95 %)
ANALYSE CHEZ LA POPULATION PER PROTOCOLE			
Proportion de patients n'ayant pas présenté de rechute	91,2 %	90,0 %	1,2 % (-2,7 % à 5,1 %)
ANALYSE CHEZ LA POPULATION EN INTENTION DE TRAITER MODIFIÉE			
Variation moyenne des scores totaux à l'échelle PANSS ^a par rapport aux valeurs initiales (unité)	-3,5	-4,3	0,9 (-0,61 à 2,34)
Variation moyenne des scores à l'échelle PSP ^b par rapport aux valeurs initiales (unité)	1,3	1,9	-0,5 (-1,73 à 0,64)
Variation moyenne des scores à l'échelle CGI-S ^c par rapport aux valeurs initiales (unité)	-0,1	-0,1	0,0 (-0,05 à 0,13)

a Questionnaire *Positive and Negative Syndrome Scale*, qui mesure les symptômes psychopathologiques observés chez des patients présentant des états psychotiques, particulièrement la schizophrénie, sur une échelle de 30 à 210 unités. Une diminution des unités indique une amélioration de la symptomatologie.

b Questionnaire *Personal and Social Performance*, qui mesure le fonctionnement personnel et social des patients atteints de schizophrénie sur une échelle de 0 à 100 unités. Une augmentation des unités indique une amélioration du fonctionnement.

c Questionnaire *Clinical Global Impression-Severity*, qui mesure l'amélioration de l'état de santé d'un patient sur une échelle de 1 à 7 unités. Une diminution des unités indique une amélioration de l'état de santé.

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 a été réalisée adéquatement et il y a eu peu de perte au suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. Ceux ayant participé à la phase d'entretien ont un âge médian de 38,7 ans, sont majoritairement des hommes (53 %), de race caucasienne (58 %) et environ 59 % d'entre eux ont été hospitalisés pour une psychose dans les 24 mois précédant l'entrée à l'étude. Leurs scores moyens de PANSS étaient initialement de 85, ce qui correspond à une atteinte modérée, et de 57,8 au début de la phase d'entretien (atteinte légère). Toutefois, une proportion élevée de sujets sont asiatiques (35 %) et peu de patients proviennent d'Amérique du Nord (12 %). De plus, le fait que 41 % d'entre eux n'aient jamais été hospitalisés est discutable. De l'avis des experts, la population étudiée ne représente pas tout à fait celle qui serait traitée au Québec, ce qui entache la validité externe.
- Les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes. Des différences sont observées en ce qui concerne le pourcentage de sujets hospitalisés une fois ou deux fois, en raison d'une psychose, au cours des 24 mois précédant l'entrée à l'étude, et la durée de leur plus récente hospitalisation, mais celles-ci ne sont pas jugées problématiques.
- L'objectif d'évaluation principal est jugé pertinent.
- La marge de non-infériorité de -15 % choisie 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 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).

Les résultats obtenus à la semaine 48 de la phase d'évaluation à double insu démontrent la non-infériorité d'Invega Trinza^{MC} par rapport à Invega Sustenna^{MC} pour l'objectif de traitement visé. Les résultats provenant de l'analyse en intention de traiter modifiée confirment également la non-infériorité (différence de ■■■ %, IC95 % : ■■■ % à ■■■ %). La supériorité d'Invega Trinza^{MC} n'est pas démontrée. Il est à noter que la majorité des patients ont été stabilisés avec une dose de 100 mg (40 %) ou de 150 mg (49 %) d'Invega Sustenna^{MC} avant de transférer à Invega Trinza^{MC}. Par conséquent, les données reflètent principalement l'efficacité des doses les plus élevées d'Invega Trinza^{MC} (350 mg ou 525 mg). De l'avis des experts, l'administration d'Invega Sustenna^{MC} à dose élevée représente bien la pratique clinique pour le traitement des personnes qui sont atteintes de schizophrénie depuis 10 ans en moyenne, comme c'est le cas dans cet essai. De plus, compte tenu de l'efficacité clinique démontrée avec les diverses doses d'Invega Sustenna^{MC}, les experts sont d'avis d'extrapoler l'effet observé aux doses les plus faibles d'Invega Trinza^{MC}.

En ce qui concerne les objectifs secondaires d'évaluation, soit les variations des scores aux échelles PANSS, *Personal and Social Performance* (PSP) et *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S) par rapport aux valeurs initiales, les résultats montrent des améliorations semblables dans les deux groupes. Aucune différence statistiquement et cliniquement significative n'est observée entre les groupes Invega Trinza^{MC} et Invega Sustenna^{MC}, pour ces paramètres qui servent à évaluer notamment la symptomatologie ainsi que le fonctionnement personnel et social des sujets. Par ailleurs, un pourcentage élevé de patients dans les deux groupes a obtenu une rémission de leurs symptômes au cours des derniers 6 mois de la phase d'entretien (58,4 % et 59,2 % pour Invega Trinza^{MC} et Invega Sustenna^{MC}, respectivement).

Par ailleurs, il ressort des analyses pharmacocinétiques réalisées au cours de la phase d'entretien que les concentrations plasmatiques des deux formulations de palipéridone, selon la proportionnalité de chaque teneur, sont quasi superposables du jour 120 au jour 456. La concentration maximale plasmatique (C_{max}) et la surface sous la courbe sont comparables et proportionnelles aux doses administrées de chacun des produits. Comme attendu, des différences sont toutefois observées entre les deux formulations, au regard des concentrations plasmatiques pré-doses et des ratios pic-creux moyens. Les données pharmacocinétiques provenant de cet essai confirment la pertinence du facteur de proportionnalité des doses établi.

En ce qui a trait à l'innocuité, la proportion d'effets indésirables de tous grades (68 % contre 66 %) et la nature de ceux-ci sont semblables chez les patients recevant Invega Trinza^{MC}, comparativement à ceux recevant Invega Sustenna^{MC}. Ceux principalement rapportés sont la prise de poids, la nasopharyngite, l'anxiété, les maux de tête et certains effets extrapyramidaux. Un faible pourcentage de patients a présenté des effets indésirables potentiellement liés à une augmentation de la concentration sérique de prolactine. Des effets indésirables sérieux ont été rapportés chez 5 % et 7 % des sujets recevant Invega Trinza^{MC} et Invega Sustenna^{MC}, respectivement. Le pourcentage d'abandons de la thérapie en raison de toxicité est semblable dans les deux groupes (3 %). Invega Trinza^{MC} est donc aussi bien toléré qu'Invega Sustenna^{MC}.

L'étude PSY-3012 est un essai de phase III, à répartition aléatoire, multicentrique et à double insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité d'Invega Trinza^{MC} par rapport à un placebo quant au délai avant la rechute chez des patients. Elle a été réalisée chez un total de 506 adultes ayant un diagnostic de schizophrénie et présentant un score total à l'échelle

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 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).

PANSS inférieur à 120. Aucun centre canadien n'a participé à cette étude. De l'avis des experts, cela s'explique par le devis contre placebo qui ne satisfait pas aux critères éthiques reconnus au Canada. L'essai comprend 4 phases. Les deux premières sont identiques à celles de l'étude précédente. Ensuite, les patients ont tous reçu au moins une dose fixe d'Invega Trinza^{MC} (175 mg, 263 mg, 350 mg ou 525 mg), administrée tous les 3 mois pour une durée maximale de 12 semaines (phase d'entretien sans insu). La dose d'Invega Trinza^{MC} choisie était égale à 3,5 fois la dernière dose d'Invega Sustenna^{MC} administrée précédemment. À la semaine 29, les patients cliniquement stables, selon des critères prédéfinis, pouvaient participer à la phase suivante à double insu. Au cours de cette quatrième phase, les patients étaient répartis aléatoirement pour continuer à recevoir la même dose fixe d'Invega Trinza^{MC} que celle reçue pendant la phase précédente ou un placebo, tous deux administrés tous les 3 mois, et ce, jusqu'à la survenue d'une rechute, un retrait précoce ou la fin de l'étude. L'objectif d'évaluation principal était le délai médian avant la survenue d'une rechute, soit le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la première rechute au cours de la phase à double insu. Une analyse intermédiaire des données était prévue au protocole après 42 rechutes. À la suite de cette analyse, le comité indépendant de surveillance a recommandé l'arrêt de l'étude, puisque l'efficacité d'Invega Trinza^{MC} était supérieure à celle du placebo pour la prévention des rechutes. En effet, les résultats obtenus lors de cette analyse intermédiaire démontrent que le délai médian avant la survenue d'une rechute est statistiquement et cliniquement plus court chez les patients recevant le placebo, comparativement à ceux recevant Invega Trinza^{MC}. Le risque de rechute est 3,45 fois plus élevé avec le placebo qu'avec Invega Trinza^{MC}. Une analyse finale des données récoltées jusqu'à la fermeture de l'essai a été effectuée. Les résultats corroborent ceux de l'analyse intermédiaire. Par ailleurs, les résultats montrent qu'Invega Trinza^{MC} est plus efficace que le placebo sur la symptomatologie, mesurée à l'aide de l'échelle PANSS, ce qui est cohérent avec le maintien de la réponse au traitement observé avec Invega Trinza^{MC}, comparativement au placebo.

En ce qui concerne l'innocuité, la proportion d'effets indésirables de tous grades (62 % contre 58 %) est semblable chez les patients recevant Invega Trinza^{MC}, comparativement à ceux recevant le placebo. Ceux principalement rapportés sont les maux de tête (9 % contre 4 %), la prise de poids (9 % contre 3 %), la nasopharyngite (6 % contre 1 %) et les effets extrapyramidaux (8 % contre 3 %). Une réaction au site d'injection a été rapportée chez 4 % des patients recevant Invega Trinza^{MC}. Des effets indésirables sérieux ont été rapportés chez 10 % et 3 % des sujets des groupes Invega Trinza^{MC} et placebo, respectivement.

Besoin de santé

En plus de la réadaptation psychosociale, l'adhésion au traitement pharmacologique constitue l'un des facteurs importants de la prise en charge des personnes atteintes de schizophrénie. La non-observance de la thérapie peut entraîner des conséquences néfastes, telles des rechutes et des hospitalisations. Actuellement, pour pallier les problèmes de non-observance, les antipsychotiques atypiques injectables à libération prolongée peuvent être administrés chez certains patients plutôt que des antipsychotiques oraux. Toutefois, la fréquence des injections toutes les 2 semaines ou tous les mois peut les mener à l'abandon du traitement. Ainsi, l'accessibilité à un produit dont les injections sont moins fréquentes pourrait constituer un avantage. Invega Trinza^{MC} représenterait une nouvelle option pour le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients qui reçoivent déjà Invega Sustenna^{MC}. En effet, l'efficacité thérapeutique est maintenue chez les patients qui reçoivent Invega Sustenna^{MC} depuis au moins

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 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).

4 mois et qui transfèrent à Invega Trinza^{MC}. Ainsi, en raison de sa fréquence d'administration moindre, Invega Trinza^{MC} viendrait combler 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 qu'Invega Trinza^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les personnes qui reçoivent des injections mensuelles d'Invega Sustenna^{MC} depuis au moins 4 mois.

Motifs de la position unanime

- Chez les adultes qui reçoivent une thérapie efficace avec Invega Sustenna^{MC} depuis 4 mois et qui transfèrent à Invega Trinza^{MC}, l'efficacité d'Invega Trinza^{MC} quant à l'absence de rechute s'est avérée non inférieure à celle d'un traitement avec Invega Sustenna^{MC}.
- Invega Trinza^{MC} améliore de façon semblable la symptomatologie ainsi que le fonctionnement personnel et social des patients, comparativement à Invega Sustenna^{MC}.
- Invega Trinza^{MC} est bien toléré. Il a un profil d'innocuité semblable à celui d'Invega Sustenna^{MC}, qui est déjà connu en pratique.
- Invega Trinza^{MC} viendrait combler un besoin de santé en raison de sa fréquence d'administration moindre par rapport à Invega Sustenna^{MC}, ce qui pourrait favoriser l'observance.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie d'Invega Trinza^{MC} à une dose de 175 mg, 263 mg, 350 mg et de 525 mg, est respectivement de 912,30 \$, 1 368,54 \$, 1 368,54 \$ et de 1 824,66 \$. Le coût de traitement pour 3 mois avec Invega Trinza^{MC} varie de 921 \$ à 1 834 \$, selon la dose administrée. Il est inférieur à celui d'Invega Sustenna^{MC} administré mensuellement pendant 3 mois, qui varie de 939 \$ à 1 851 \$. Ces coûts incluent ceux des services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité, non publiée, a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels d'Invega Trinza^{MC}, comparativement à Invega Sustenna^{MC}, chez les patients adultes atteints de schizophrénie, dont l'état est stabilisé depuis au moins 4 mois avec Invega Sustenna^{MC}. Entre autres, cette analyse :

- porte sur un horizon temporel de 5 ans;
- s'appuie sur les résultats de l'étude PSY-3011, qui ont démontré la non-infériorité d'Invega Trinza^{MC} par rapport à Invega Sustenna^{MC};
- s'appuie sur l'étude d'Osborne (2012), qui démontre que pour le traitement de la schizophrénie, l'administration d'un antipsychotique injectable à longue action tous les trois mois, comparativement à tous les mois, se traduit par des valeurs d'utilité incrémentales.

Toutefois, l'INESSS ne retient pas l'analyse soumise, car il n'adhère pas à certains paramètres clés. De plus, considérant que l'efficacité et l'innocuité d'Invega Trinza^{MC} et d'Invega Sustenna^{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 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).

seraient comparables, l'analyse de minimisation de coûts constitue un devis adéquat. Il ressort de cette analyse qu'Invega Trinza^{MC} est un traitement efficient, compte tenu de :

- son coût de traitement moins élevé, comparativement à Invega Sustenna^{MC}, lorsque les services professionnels du pharmacien sont pris en considération;
- sa fréquence d'administration moindre, comparativement à Invega Sustenna^{MC}, ce qui entraîne des économies liées à une perte de productivité moins importante.

En conclusion, au regard de ce qui précède, l'INESSS est d'avis qu'Invega Trinza^{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)

Invega Trinza^{MC} s'administre tous les 3 mois, contrairement à Invega Sustenna^{MC} qui doit être administrée mensuellement. Ainsi, la fréquence d'administration réduite de ce médicament entraîne une diminution de l'utilisation des services de santé et permet une réallocation des ressources vers d'autres soins psychiatriques. Le fardeau pour les patients et les aidants est également allégé, ce qui peut améliorer leur condition de vie. Cela s'applique notamment aux patients en ordonnance de traitement, chez qui l'injection est à chaque fois traumatisante. De plus, cela peut favoriser l'observance, entre autres chez les travailleurs, les étudiants ou les habitants de régions éloignées pour qui un déplacement tous les mois peut s'avérer difficile. En outre, les injections tous les 3 mois permettraient d'allonger la période pendant laquelle le patient est sous l'effet du médicament, ce qui retarderait la rechute en cas d'interruption subite du traitement et laisserait davantage de temps pour trouver une solution à cette situation, en comparaison avec les produits actuellement disponibles. En revanche, la durée d'action supérieure d'Invega Trinza^{MC} pourrait complexifier la prise en charge des événements indésirables par une réduction de la dose, ou encore la prise en charge des épisodes de psychose par une augmentation de la dose. Le contact moins fréquent avec les intervenants pourrait également constituer une problématique pour certains patients. Par ailleurs, compte tenu de certains effets indésirables qui peuvent apparaître à plus long terme avec l'usage de la palipéridone, telle la dyskinésie tardive, il est possible que certains cliniciens préfèrent offrir Invega Trinza^{MC} à leurs patients après au moins 6 mois ou même 9 mois de stabilisation avec Invega Sustenna^{MC}.

Actuellement, certains patients atteints d'un trouble apparenté à la schizophrénie (exemple : trouble schizo-affectif) peuvent recevoir un traitement avec Invega Sustenna^{MC}. Afin de pallier les problèmes de non-observance chez ces patients, Invega Trinza^{MC} pourrait également être une option à considérer.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur les données de facturation. Dans cette analyse, il est supposé que :

- l'ajout d'Invega Trinza^{MC} [REDACTED] les parts de marché de la palipéridone;
- les parts de marché d'Invega Trinza^{MC}, qui proviendraient [REDACTED], seraient de [REDACTED] %, [REDACTED] % et [REDACTED] %, respectivement pour les années 1, 2 et 3;
- l'intervalle posologique serait de [REDACTED] jours pour Invega Trinza^{MC}, alors qu'il est estimé à [REDACTED] jours pour Invega Sustenna^{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 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).

Impact budgétaire de l'inscription d'Invega Trinza^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste des médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT					
Fabricant ^a	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Nombre d'ordonnances ^b	■	■	■	■
INESSS ^c	RAMQ	7 332 458 \$	10 387 292 \$	12 535 591 \$	30 255 341 \$
	Nombre d'ordonnances ^b	4 860	6 885	8 309	20 054
IMPACT NET^a					
Fabricant	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			■ \$
INESSS	RAMQ	-303 627 \$	-402 481 \$	-472 632 \$	-1 178 740 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d			-705 484 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées ^e			-1 413 897 \$

- a Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Nombre d'ordonnances de 90 jours.
c Les estimations excluent les services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations reposent sur les parts de marché d'Invega Trinza^{MC} diminuées de 25 % et excluent la croissance différentielle de 5 % du marché de la palipéridone.
e Les estimations reposent sur les parts de marché d'Invega Trinza^{MC} augmentées de 25 %.

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

- La durée d'une ordonnance pour Invega Sustenna^{MC} : le coût de traitement a été calculé sur la base de l'intervalle posologique de 30 jours recommandé dans la monographie du produit. Cette modification a un effet sur les estimations présentées par le fabricant, diminuant significativement l'ampleur des économies anticipées.
- Les parts de marché de la palipéridone : il est considéré à chacune des années qu'il y aurait une croissance différentielle de 5 % du marché de la palipéridone. En effet, l'attrait pour celle-ci pourrait être plus grand que par le passé, compte tenu de la nouvelle formulation administrée tous les 3 mois. Cette croissance proviendrait du transfert des patients qui, autrement, auraient reçu de la rispéridone à libération prolongée. Cette croissance de marché augmente les économies anticipées.

À la suite de ces modifications, l'INESSS prévoit que l'inscription d'Invega Trinza^{MC} aux listes des médicaments pourrait générer des économies d'environ 1,18 M\$ au cours des 3 premières années sur le budget de la RAMQ. En tenant compte de l'incertitude entourant notamment les parts de marché d'Invega Trinza^{MC}, l'impact budgétaire net pourrait se traduire par des économies variant de 700 000 \$ à 1,4 M\$.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Invega Trinza^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de la schizophrénie.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue 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 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).

position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Les bénéfices cliniques démontrés avec l'usage Invega Trinza^{MC} sont semblables à ceux d'Invega Sustenna^{MC}.
- Invega Trinza^{MC} est bien toléré. Il a un profil d'innocuité semblable à celui d'Invega Sustenna^{MC}, qui est déjà connu en pratique.
- Invega Trinza^{MC} viendrait combler un besoin de santé en raison de sa fréquence d'administration moindre par rapport à Invega Sustenna^{MC}, ce qui pourrait favoriser l'observance.
- Invega Trinza^{MC} représenterait également une option pour les patients atteints d'un trouble apparenté à la schizophrénie, traités avec Invega Sustenna^{MC}.
- Avec une efficacité et un profil d'innocuité semblables ainsi qu'un coût de traitement moins élevé qu'Invega Sustenna^{MC}, Invega Trinza^{MC} est jugé efficient.
- L'inscription d'Invega Trinza^{MC} générerait des économies sur le budget de la RAMQ, estimées à 1,18 M\$ au cours des 3 premières années.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, et coll.** Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry 2015; 72(8):830-9.
- **Osborne RH, Dalton A, Hertel J, et coll.** Health-related quality of life advantage of long-acting injectable antipsychotic treatment for schizophrenia: a time trade-off study. Health Qual Life Outcomes 2012;10:35.
- **Savitz AJ, Xu H, Gopal S, et coll.** Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study. Int J Neuropsychopharmacol 2016; 19(7):1-14.

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 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).

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

IBAVYR^{MC} – Hépatite C chronique - cirrhose décompensée **FÉVRIER 2017**

Marque de commerce : Ibavyr
Dénomination commune : Ribavirine
Fabricant : Pendopharm
Forme : Comprimé
Teneurs : 200 mg, 400 mg et 600 mg

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Ibavyr^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients qui présentent une cirrhose décompensée.

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique qui présentent une cirrhose décompensée et qui reçoivent l'association sofosbuvir/velpatasvir, selon l'indication reconnue pour le paiement. L'autorisation est accordée pour une période maximale de 12 semaines.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La ribavirine est un agent antiviral. Elle est indiquée « en association avec d'autres agents pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes ». Actuellement, Ibavyr^{MC} est inscrit sur les listes pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, 2 ou 3, selon certaines conditions. Dans les présents travaux, l'association sofosbuvir / velpatasvir (Epclusa^{MC}) fait l'objet d'une recommandation pour le traitement de l'hépatite C chronique. Ce médicament doit être administré en association avec la ribavirine en présence d'une cirrhose décompensée. Ainsi, dans un souci de cohérence, l'INESSS a procédé à la réévaluation d'Ibavyr^{MC} dans le but d'ajouter une indication reconnue pour le paiement.

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 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).

BREF HISTORIQUE

Octobre 2014 [Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception](#)
(teneurs de 400 mg et 600 mg)

Février 2016 [Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception](#)
(teneur de 200 mg)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Dans les présents travaux, l'INESSS recommande d'inscrire Epclusa^{MC} sur les listes des médicaments, entre autres pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique qui présentent une cirrhose décompensée. Puisque le médicament doit être administré en association avec la ribavirine chez cette population, il s'avère pertinent d'ajouter une indication reconnue à Ibavyr^{MC} afin de permettre un usage concomitant avec Epclusa^{MC} dans ce contexte.

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

Chez les sujets atteints d'hépatite C chronique qui présentent une cirrhose décompensée, Epclusa^{MC} doit être combiné à la ribavirine pendant 12 semaines. Le coût d'un traitement de 12 semaines avec Ibavyr^{MC} est de 3 045 \$ ou 3 654 \$, selon la posologie utilisée (1 000 mg ou 1 200 mg par jour). À ce coût s'ajoute celui d'Epclusa^{MC}.

Sur la base de l'étude pharmacoéconomique soumise pour l'évaluation d'Epclusa^{MC}, il appert que ce dernier combiné à la ribavirine satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique chez les patients atteints d'hépatite C chronique atteints d'une cirrhose décompensée.

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 de l'indication reconnue à Ibavyr^{MC} sur les listes des médicaments a été estimé dans les travaux d'évaluation d'Epclusa^{MC}.

RECOMMANDATION

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont d'avis d'ajouter une indication reconnue à Ibavyr^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les personnes atteintes d'une cirrhose décompensée. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Dans les présents travaux, l'INESSS recommande d'inscrire Epclusa^{MC} sur les listes des médicaments, entre autres pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique qui présentent une cirrhose décompensée.
- Epclusa^{MC} doit être administré en association avec la ribavirine chez cette population.
- Epclusa^{MC} combiné à la ribavirine est une stratégie jugée efficace chez cette population.

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 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).

INFLECTRA^{MC} – Colite ulcéreuse et Maladie de Crohn

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Inflectra

Dénomination commune : Infliximab

Fabricant : Hospira

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 100 mg

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter des indications reconnues à Inflectra^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints de la colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn.

Indication reconnue pour le paiement de la colite ulcéreuse

- ♦ pour le traitement des adultes atteints de colite ulcéreuse modérée à grave toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication :
 - en présence d'un score Mayo de 6 à 12 points;
et
 - en présence d'un sous-score endoscopique (du score Mayo) d'au moins 2 points.

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

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

- une diminution du score Mayo d'au moins 3 points et d'au moins 30 %, ou une diminution du score Mayo partiel d'au moins 2 points;
et
- un sous-score de rectorragie (du score Mayo) de 0 ou 1 point ou une diminution de celui-ci d'au moins 1 point.

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

Indications reconnues pour le paiement de la maladie de Crohn

- ♦ pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, 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.

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 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).

L'autorisation initiale est donnée pour un maximum de 3 doses de 5 mg/kg.

Lors de la demande initiale, le médecin devra mentionner l'immunosuppresseur utilisé ainsi que la durée du traitement. Lors de demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. La demande sera alors autorisée pour une période de 12 mois.

- ◆ pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, 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.

L'autorisation initiale est donnée pour un maximum de 3 doses de 5 mg/kg.

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la contre-indication ou de l'intolérance ainsi que l'immunosuppresseur utilisé. Lors de demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. La demande sera alors autorisée pour une période de 12 mois.

Évaluation

AVANT-PROPOS

Selon les dispositions législatives et réglementaires de Santé Canada, Inflectra^{MC} est un produit biologique ultérieur (PBU), c'est-à-dire un produit biologique dont la structure et la composition moléculaire sont semblables à celles d'un produit biologique novateur. La mise en marché d'un PBU vise principalement à réduire le fardeau économique pour le patient ainsi que pour le tiers payeur, qu'il soit public ou privé.

Les médicaments biologiques sont fabriqués à partir de cellules ou d'organismes vivants. Comparativement à celle des médicaments génériques, la structure de ces produits est beaucoup plus complexe et variée. Leur processus d'approbation par les organismes réglementaires diffère donc de celui des médicaments génériques. Des exigences spécifiques aux PBU, basées sur une analyse scientifique rigoureuse, ont été développées. Au Canada, des lignes directrices sont disponibles pour soutenir les fabricants lors d'une demande d'homologation d'un PBU (*Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU)*, Santé Canada 2010). Selon ces lignes directrices, l'approbation d'un PBU repose en premier lieu sur la démonstration de sa similarité avec le médicament biologique de référence, basée sur un exercice rigoureux de caractérisation qui englobe la comparaison des propriétés physico-chimiques, de l'activité biologique, des propriétés immunochimiques (le cas échéant), de la pureté, des impuretés, des contaminants et de la quantité. Lorsque la biosimilarité est démontrée de façon satisfaisante, des données comparatives non cliniques et cliniques entre le PBU et le médicament de référence sont analysées pour soutenir les indications cliniques demandées par le fabricant. Les données soumises peuvent être moindres que celles exigées pour les médicaments novateurs, car l'extrapolation des indications du médicament de référence est possible, selon certains critères. L'extrapolation doit toutefois être fondée

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 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).

notamment sur le mécanisme d'action, le mécanisme physiopathologique de la maladie ou des affections en cause, le profil d'innocuité et les expériences cliniques liées au médicament biologique de référence. Par ailleurs, Santé Canada exige un suivi de pharmacovigilance plus exhaustif pour les PBU, afin de s'assurer de leur innocuité à long terme. Conséquemment, l'INESSS évalue les demandes d'inscription des PBU en tenant compte de ces éléments.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Inflectra^{MC} est un PBU de l'infliximab, dont le produit de référence est Remicade^{MC}. L'infliximab est un anticorps monoclonal partiellement humanisé qui inhibe l'activité d'une cytokine, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α). Cette cytokine naturelle est impliquée dans la progression de maladies inflammatoires, infectieuses ou auto-immunes. Récemment, Inflectra^{MC} a obtenu une approbation par Santé Canada pour le traitement des adultes atteints de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn. Il est présentement inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement des adultes atteints de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique ou du psoriasis en plaques. Remicade^{MC} est aussi inscrit pour ces indications selon certaines conditions, de même que pour la maladie de Crohn. Notons qu'aucun médicament biologique n'est présentement inscrit aux listes pour le traitement de la colite ulcéreuse. Il s'agit de la première évaluation d'Inflectra^{MC} par l'INESSS pour la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn.

BREF HISTORIQUE

Février 2015 [Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des précédentes évaluations, l'INESSS a jugé que les données appuyant la biosimilarité d'Inflectra^{MC} avec Remicade^{MC} étaient suffisamment robustes pour reconnaître sa valeur thérapeutique pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante, de l'arthrite psoriasique et du psoriasis en plaques. Cela était basé sur plusieurs éléments, dont :

- Les données de caractérisation comparatives qui démontrent une biosimilarité entre les deux produits sur le plan de la qualité du produit, du mécanisme d'action, de l'activité biologique, du profil d'innocuité et du profil d'immunogénicité.
- Les résultats de l'étude PLANETRA (Yoo 2013), de niveau de preuve élevé, qui démontrent que l'efficacité et l'innocuité du PBU sont comparables à celles du produit novateur pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité est évaluée sur des paramètres d'efficacité reconnus pour cette pathologie, sur une période de 30 semaines.
- Les résultats de l'étude PLANETAS (Park 2013), de niveau de preuve modéré, qui démontrent que les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que l'efficacité du PBU de l'infliximab sont comparables à ceux du produit novateur pour le traitement de la spondylite ankylosante. L'efficacité est évaluée sur deux paramètres d'efficacité reconnus pour cette pathologie, sur une période de 30 semaines.
- Les fondements scientifiques qui appuient l'extrapolation des données cliniques pour l'arthrite psoriasique et le psoriasis en plaques ont été jugés satisfaisants.
- Une recension des écrits dont les données indiquent qu'il n'y a pas lieu de croire que les bénéfices cliniques du PBU de l'infliximab soient différents de ceux du produit novateur, lorsqu'il est utilisé chez des patients qui recevaient au préalable Remicade^{MC}.

Dans les présents travaux, l'évaluation de la valeur thérapeutique d'Inflectra^{MC} pour le traitement de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn est réalisée. Ces indications ont été octroyées

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 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).

sur le principe d'une extrapolation, basé sur des arguments scientifiques. La similarité qui existe entre le PBU d'infliximab et le produit de référence sur le plan de la qualité du produit, du mécanisme d'action, du profil d'innocuité, du profil d'immunogénicité et du schéma posologique ainsi que de la physiopathologie des maladies visées explique cette extrapolation. Il est à noter que lors de l'homologation initiale d'Inflectra^{MC} en 2014 par Santé Canada, l'extrapolation aux maladies inflammatoires intestinales (MII) n'avait pas été accordée, en raison de certaines préoccupations. Celles-ci concernaient les aspects physicochimiques et biologiques de leur biosimilarité, notamment les différences de glycosylation.

Dans le but d'évaluer si ces différences pouvaient avoir des répercussions cliniques dans le contexte des MII, l'effet d'une concentration plus faible de glycanes afucosylés avec Inflectra^{MC} a été analysé en profondeur. Les données non publiées montrent qu'il est hautement improbable que les différences de glycosylation aient une incidence cliniquement significative sur l'efficacité et l'innocuité d'Inflectra^{MC} dans le traitement des MII. Le mode d'action par lequel les inhibiteurs du TNF (anti-TNF α) permettent de traiter les MII est complexe. Parmi les mécanismes d'action de l'infliximab, celui en lien avec l'inhibition du TNF α est le plus important, et ce dernier n'est pas influencé par les taux d'afucosylation. De plus, les différences discutées ci-dessus n'ont pas mené à des conséquences cliniques lors des études sur la spondylite ankylosante et la polyarthrite rhumatoïde. L'INESSS a apprécié ces arguments et il juge que l'extrapolation aux indications pour la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn est appropriée.

Par ailleurs, des publications, incluant notamment des patients atteints de colite ulcéreuse et de maladie de Crohn qui ont transféré du produit novateur de l'infliximab au PBU, ont été évaluées (Jung 2015, Kang 2015 et Buer 2016). Il s'agit principalement d'études rétrospectives ou prospectives de petite taille, qui ne comportent pas de groupe de patients poursuivant le médicament de référence. L'absence d'un tel groupe ne permet pas d'établir de conclusion sur l'efficacité comparative des deux produits d'infliximab lorsque des patients traités avec le produit novateur prennent désormais le PBU de l'infliximab. Les résultats de ses études, de faible niveau de preuve, indiquent que les bénéfices cliniques semblent se maintenir chez les patients à la suite du changement de médicament et il n'y a aucun signal particulier en ce qui a trait à l'innocuité. Ainsi, rien ne laisse croire que l'effet du PBU de l'infliximab serait différent de celui du produit novateur lorsqu'il est utilisé chez des patients à la suite d'un traitement avec Remicade^{MC}.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont unanimement d'avis qu'Inflectra^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des adultes atteints de la colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn.

Motifs de la position unanime

- L'analyse approfondie des données non cliniques comparatives sur la caractérisation du PBU de l'infliximab par rapport au produit de référence démontre que ces deux produits sont biosimilaires.
- Deux études cliniques viennent appuyer la similitude entre le PBU de l'infliximab et le produit de référence sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, ainsi que sur l'efficacité et le profil d'innocuité.

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 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).

- Les arguments scientifiques qui appuient l'extrapolation des indications pour la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn sont jugés suffisamment robustes.
- Les études publiées, incluant des patients ayant transféré du produit novateur de l'infliximab au PBU, n'indiquent pas de signaux particuliers sur le maintien de l'efficacité du traitement et sur l'innocuité. Ainsi, rien ne laisse croire que les bénéfices cliniques du PBU de l'infliximab soient différents de ceux du produit novateur.

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

Le prix de vente garanti d'un flacon de 100 mg d'Inflectra^{MC} est de 650 \$. Son coût annuel de traitement pour la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, comprenant une phase d'induction à la dose initiale de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'une phase de maintien à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines, est de 20 800 \$ pour la première année et de 18 200 \$ pour les années subséquentes, chez une personne de 70 kg. À partir de la 14^e semaine, la dose peut être augmentée à 10 mg/kg toutes les 8 semaines, ce qui correspond à un coût annuel de traitement de 30 550 \$ pour la première année et de 31 850 \$ pour les années subséquentes. Ces coûts sont inférieurs à ceux de Remicade^{MC} d'environ 31 %.

Maladie de Crohn

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts non publiée, afin d'appuyer l'efficacité de son produit par rapport au produit de référence Remicade^{MC} chez une population atteinte de la maladie de Crohn. L'analyse présente les caractéristiques suivantes :

- une efficacité et une innocuité considérées comme semblables entre les deux produits;
- une posologie et un mode d'administration jugés comparables;
- un horizon temporel de 10 ans;
- une perspective de la RAMQ où les coûts en médicaments, ceux en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste sont retenus.

Analyse de minimisation des coûts comparant Inflectra^{MC} à Remicade^{MC} pour le traitement de la maladie de Crohn

	Fabricant ^{a,b} Horizon temporel de 10 ans Coût du traitement	INESSS ^{c,d} Horizon temporel de 3 ans Coût annuel moyen de traitement
Inflectra ^{MC}	\$ (Naïfs) \$ (Expérimentés)	25 233 \$
Remicade ^{MC}	\$ (Naïfs) \$ (Expérimentés)	36 503 \$

- a Le coût inclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Il est calculé pour un individu de 70 kg. Les pertes en médicaments sont prises en considération.
- b Chez les patients n'ayant jamais été traités avec l'infliximab (naïfs), le coût de la première année est calculé pour une posologie de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Chez les patients ayant déjà été traités avec l'infliximab (expérimentés), une posologie de 5 mg/kg toutes les 8 semaines est prise en considération.
- c Le coût exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Il est calculé pour un individu de 70 kg. Les pertes en médicaments sont prises en considération.
- d Coût annuel moyen de traitement pour les 3 premières années. À la première année, une posologie de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, puis de 5 mg/kg toutes les 8 semaines est prise en considération. À la 14^e semaine, il est possible d'augmenter la dose à 10 mg/kg. La moyenne des coûts obtenus avec les 2 différentes posologies a été retenue 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 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).

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts constitue un devis adéquat puisque l'efficacité et l'innocuité du PBU sont semblables à celles de Remicade^{MC}. Il a calculé un coût annuel moyen de traitement, basé sur la monographie de produit de Remicade^{MC}, sur un horizon temporel de 3 ans. En effet, à la première année, l'usage de l'infliximab requiert qu'une dose de charge soit administrée aux patients et à partir de la 14^e semaine, il est possible d'augmenter la dose de 5 mg/kg à 10 mg/kg. Notons que le coût moyen tient également compte de la moyenne des coûts obtenus selon les 2 posologies. Ainsi, sur un horizon temporel de 3 ans, le coût annuel moyen de traitement avec Inflectra^{MC} est inférieur à celui de Remicade^{MC}.

En conséquence, en tenant compte du coût de traitement moindre du PBU, l'INESSS juge qu'Inflectra^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de la maladie de Crohn.

Colite ulcéreuse

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant Inflectra^{MC} à Remicade^{MC} chez une population atteinte de colite ulcéreuse. Il est important de mentionner que Remicade^{MC} ne constitue pas un bon comparateur, puisqu'il n'est pas inscrit aux listes pour le traitement de la colite ulcéreuse. De plus, il n'est pas une option efficiente, selon l'INESSS et une analyse comparant Inflectra^{MC} à celui-ci ne permettra pas de statuer sur l'efficiencia d'Inflectra^{MC}. Ainsi, cette analyse n'a pas été retenue.

Une analyse coût-conséquences comparant Inflectra^{MC} au védolizumab a également été soumise, puisque le védolizumab a été jugé efficient par l'INESSS pour le traitement de la colite ulcéreuse, ce qui en faisait un comparateur potentiellement pertinent. Toutefois, après évaluation, les experts consultés sont d'avis que le védolizumab ne constitue pas un comparateur adéquat, puisqu'il ne serait pas utilisé chez les patients à qui l'infliximab est destiné. Ainsi, les meilleurs soins de soutien correspondent au comparateur adéquat. Puisque le fabricant n'a pas fourni d'analyse pharmacoéconomique par rapport aux meilleurs soins de soutien, l'efficiencia d'Inflectra^{MC} ne peut être évaluée pour le traitement de la colite ulcéreuse.

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

Aucun médicament biologique n'est présentement inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints de colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave, dont les symptômes ne sont pas contrôlés à l'aide de préparations d'acide 5-aminosalicylique, d'immunosuppresseurs ou de corticostéroïdes oraux. Certains patients, qui ne répondent pas au traitement standard, peuvent recevoir des anti-TNF α , notamment l'infliximab, par le biais de la mesure du patient d'exception. Les patients ont donc peu d'options de traitement facilement accessibles pour cette maladie dont les symptômes peuvent être invalidants et avoir un effet négatif considérable sur leur qualité de vie. D'ailleurs, en plus des symptômes intestinaux associés à la colite ulcéreuse, cette maladie peut entraîner d'autres conséquences sur la santé des patients et affecter d'autres aspects de leur vie.

Conséquences de l'usage des corticostéroïdes oraux

Malgré l'optimisation du traitement standard, il est possible que la colite ulcéreuse demeure active et que le sevrage des corticostéroïdes soit impossible. Il est connu que leur usage,

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 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).
--

particulièrement s'ils sont prescrits à fortes doses ou pendant longtemps, s'accompagne d'effets indésirables et de complications. Parmi les plus sérieux figurent la diminution de la tolérance au glucose, l'athérosclérose, l'ostéoporose ainsi que la survenue de fractures. Il a été démontré que l'infliximab peut permettre une rémission accompagnée d'un arrêt des corticostéroïdes oraux. L'INESSS juge que l'arrêt des corticostéroïdes est un objectif important.

Manifestations extra-intestinales

En plus des symptômes intestinaux, plusieurs patients atteints de colite ulcéreuse peuvent présenter des manifestations extra-intestinales telles que des arthropathies périphériques, une sacro-iliite, de la spondylarthrite ankylosante, de l'érythème noueux et du *pyoderma gangrenosum*. L'apparition de certains de ces problèmes corrèle avec la présence d'activité inflammatoire de la maladie. En contrant l'inflammation intestinale, l'infliximab pourrait entraîner la disparition ou permettre un meilleur contrôle de manifestations extra-intestinales parfois très invalidantes, et ainsi atténuer leurs répercussions sur la qualité de vie ou sur la productivité du patient.

Réduction du risque de cancer du côlon

Il est connu que les personnes atteintes de colite ulcéreuse sont plus à risque de développer un cancer du côlon. Plus précisément, Rutter (2004) rapporte qu'il y a une forte corrélation entre un degré élevé d'inflammation de la muqueuse détectée à l'évaluation endoscopique ou histologique et le risque de cancer du côlon. Il a été démontré que l'infliximab peut entraîner une guérison de la muqueuse à long terme. Il est donc possible que l'infliximab puisse contribuer, dans une certaine mesure, à réduire leur risque de cancer du côlon.

Conséquences sur la fertilité

La colite ulcéreuse survient généralement à un jeune âge, pendant la période de fertilité de la femme. La capacité à concevoir chez une femme dont les symptômes sont mal contrôlés, semble réduite. De plus, dans l'éventualité où la maladie demeure active malgré les traitements standards, la chirurgie doit alors être envisagée. La chirurgie, qui évite une iléostomie permanente, par la création d'un réservoir iléo-anal, est associée à un taux plus élevé d'infertilité en comparaison avec les traitements pharmacologiques (Johnson 2004). L'utilisation de l'infliximab chez des femmes dont la maladie demeure active malgré l'utilisation d'un traitement standard, pourrait induire une réponse suffisante et la maintenir assez longtemps pour permettre à une femme d'avoir une grossesse avant d'avoir recours à ce type d'intervention. Bien qu'il soit mentionné dans la monographie de l'infliximab d'utiliser une méthode de contraception, ce dernier est utilisé en pratique après une évaluation des risques et des bénéfices.

Conséquences sur l'emploi

Il est démontré que les personnes atteintes de colite ulcéreuse s'absentent plus fréquemment du travail que la population en général (Neovius 2013). De l'avis des experts consultés, ces personnes peuvent perdre leur emploi, car la nature de leur travail peut faire en sorte que l'employeur ne peut tolérer leurs absences répétées ou leur présentéisme. De plus, certains patients sont dans l'obligation d'abandonner un emploi bien rémunéré, de réorienter leur carrière ou de prendre une retraite anticipée.

Conséquences sur les composantes du système de santé et de services sociaux

À l'entrée en vigueur de cette recommandation, la méthode du prix le plus bas (PPB) devrait s'appliquer et servir à établir le prix payable de l'infliximab pour le traitement de la maladie 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 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).

Crohn chez l'adulte, puisqu'Inflectra^{MC} et Remicade^{MC} ont la même dénomination commune, la même forme et la même teneur. Ainsi, si une personne souhaite recevoir Remicade^{MC}, elle doit déboursier un excédent moyen de 11 270 \$ annuellement, selon la posologie utilisée. Notons que cet excédent est calculé à partir des coûts annuels moyens de Remicade^{MC} et d'Inflectra^{MC}, sur un horizon temporel de 3 ans, présentés dans l'analyse de minimisation des coûts de l'INESSS. Cela représente pour le patient un fardeau financier très important.

Depuis l'inscription d'Inflectra^{MC} en février 2015, des cliniques de perfusion, similaires à celles offertes pour le produit novateur, ont été déployées par son fabricant. Le nombre de cliniques a augmenté au fil du temps, ce qui fait qu'un accès au PBU dans toutes les régions de la province est maintenant possible. Toutefois, puisque l'administration de l'infliximab se fait par des cliniques de perfusions différentes, la logistique entourant l'accès au PBU de l'infliximab est plus complexe chez les personnes recevant déjà le produit novateur. En effet, les professionnels de la santé devront refaire des démarches pour inscrire les patients désirant recevoir le PBU de l'infliximab à la nouvelle clinique.

De plus, le développement d'un réseau de cliniques de perfusion financé par l'industrie pharmaceutique comporte un certain risque pour le système public de soins. Le maintien d'un tel réseau privé est étroitement lié à la vente du médicament qui en a motivé la mise en place. Dans l'éventualité où l'un des produits perdait une part de marché significative, l'on craint que le nombre de cliniques liées à ce produit en particulier diminue, ce qui limiterait l'accès à son administration. Par ailleurs, de telles pratiques font en sorte de fidéliser la clientèle à un médicament et de rendre plus difficile l'acceptation d'un changement de traitement par le patient. Finalement, dans un contexte où la gestion des cliniques de perfusion est effectuée par l'industrie pharmaceutique, la confidentialité des données, la protection de la vie privée et l'indépendance professionnelle soulèvent des enjeux éthiques.

Analyses d'impacts budgétaires pour la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire qui repose sur des données de facturation de Remicade^{MC} pour le traitement de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse. Il suppose que :

- Le nombre de personnes assurées par la RAMQ traitées avec Remicade^{MC} est de ■■■ pour la maladie de Crohn et de ■■■ pour la colite ulcéreuse.
- La proportion de patients atteints de l'une ou l'autre maladie et n'ayant jamais été traités avec l'infliximab serait de ■■■ % et ce pourcentage augmenterait annuellement de ■■■ %. Le reste des patients serait ceux qui reçoivent déjà de l'infliximab.
- La proportion de patients naïfs qui recevraient Inflectra^{MC} serait de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % au cours des 3 prochaines années.
- Le pourcentage de patients qui sont traités avec Remicade^{MC} et qui prendraient désormais Inflectra^{MC} est fixé à ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % pour chacune des 3 années.
- Le taux d'abandon du traitement serait de ■■■ % chez les patients qui reçoivent déjà de l'infliximab et de ■■■ % chez ceux n'ayant jamais été traités avec ce dernier.

Pour la maladie de Crohn, l'analyse d'impact budgétaire du fabricant n'a pas été retenue par l'INESSS, car la méthode du PPB n'est pas prise en compte alors qu'elle sera appliquée à la suite de l'ajout de cette indication de paiement à Inflectra^{MC} selon les règles administratives actuellement appliquées.

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 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).

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication de paiement à Inflectra^{MC} pour le traitement de la maladie de Crohn

de la maladie de Cronh

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
SCÉNARIO A : APPLICATION DE LA MÉTHODE DU PRIX LE PLUS BAS, ACCOMPAGNÉE D'UNE MESURE ADMINISTRATIVE D'UNE DURÉE DE 3 ANS PERMETTANT LE REMBOURSEMENT DE REMICADE ^{MC} CHEZ LES PERSONNES DÉJÀ TRAITÉES AVEC CE PRODUIT					
IMPACT BRUT					
INESSS ^a	RAMQ	11 223 989 \$	19 577 753 \$	26 913 938 \$	57 715 680 \$
	Nombre de personnes	638	1 114	1 531	1 805 ^b
IMPACT NET					
INESSS ^c	RAMQ	-5 490 520 \$	-9 582 092 \$	-13 187 110 \$	-28 259 722 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^d			-20 355 968 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées ^e			-37 289 380 \$
SCÉNARIO B : APPLICATION DE LA MÉTHODE DU PRIX LE PLUS BAS, SANS MESURE ADMINISTRATIVE PERMETTANT LE REMBOURSEMENT DE REMICADE ^{MC} CHEZ LES PERSONNES DÉJÀ TRAITÉES AVEC CE PRODUIT					
IMPACT NET					
INESSS ^c	RAMQ	-18 060 504 \$	-19 630 079 \$	-21 199 654 \$	-58 890 237 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^f			-53 001 213 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées ^g			-64 779 260 \$

a Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse qu'une proportion de patients poursuivrait leur traitement d'une année à l'autre.

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

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

d L'estimation est basée sur une réduction de 20 % du nombre de patients traités avec l'infliximab et une diminution de 25 % de la proportion de nouveaux patients.

e L'estimation est basée sur une augmentation de 20 % du nombre de patients traités avec l'infliximab et sur une hausse de 25 % de la proportion de nouveaux patients.

f L'estimation est basée sur une réduction de 20 % du nombre de patients traités avec l'infliximab.

g L'estimation est basée sur une augmentation de 20 % du nombre de patients traités avec l'infliximab.

L'INESSS a effectué une approche basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ de Remicade^{MC} pour l'indication de paiement de la maladie de Crohn. Il a modifié quelques hypothèses du fabricant, dont :

- Nombre total de patients prenant l'infliximab : Ce nombre serait de 2 116 selon les données de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} août 2015 au 31 juillet 2016.
- Application de la méthode du PPB : Il a été supposé que le PPB s'appliquerait à cette dénomination commune.
- Nouveaux patients : La proportion de nouveaux patients traités représenterait environ 27 % du nombre total des personnes prenant l'infliximab.
- Patients déjà traités prenant Remicade^{MC} : Une proportion de 5 % de ces patients changerait pour Inflectra^{MC} aux années 2 et 3.
- Cessation du traitement : Le pourcentage de patients traités avec l'infliximab qui abandonnerait leur traitement serait de 16 % chaque année.

L'INESSS a effectué 2 scénarios :

- Scénario A : Les nouveaux utilisateurs d'infliximab pour la maladie de Crohn prendraient majoritairement Inflectra^{MC}. Ceux qui désireraient commencer un traitement avec

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 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).

Remicade^{MC} devront déboursier la différence de coût, puisque la méthode du PPB s'appliquera. Pour les patients qui reçoivent actuellement Remicade^{MC}, l'application d'une mesure administrative, qui leur permet de continuer le traitement avec le produit novateur sans coût additionnel par rapport au PBU, est prise en considération;

- Scénario B : Les nouveaux utilisateurs d'infliximab prendraient Inflectra^{MC} et ceux déjà traités avec Remicade^{MC} devraient déboursier la différence de coût entre ce dernier et son PBU s'ils souhaitent continuer de le prendre, puisqu'il est supposé que la méthode du PPB s'appliquera pour tous.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 28,3 M\$ pourraient être observées à la suite de l'ajout d'une indication de paiement à Inflectra^{MC} pour le traitement de la maladie de Crohn pour les 3 premières années (scénario A). Des analyses de sensibilité variant le nombre de patients traités avec l'infliximab et la proportion de nouveaux patients ont été effectuées, puisque l'impact budgétaire net varie grandement selon les valeurs retenues. Ainsi, les économies pourraient varier de 20,4 M\$ à 37,3 M\$ sur 3 ans. Advenant que l'application de la méthode du PPB soit applicable sans mesure administrative, des économies de l'ordre de 59 M\$ pourraient être observées au cours des 3 prochaines années (scénario B).

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 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).

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication de paiement à Inflectra^{MC} pour le traitement de la colite ulcéreuse

Scénario RAMQ		An 1	An 2	An 3	Total
SCÉNARIO A : REMBOURSEMENT D'INFLECTRA ^{MC} CHEZ LES NOUVEAUX PATIENTS QUI AURAIENT AUTREMENT REÇU UN ANTI-TNFα PAR LE BIAIS DE LA MESURE DU PATIENT D'EXCEPTION					
IMPACT BRUT					
Fabricant ^a	Sans PEx	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Nombre de personnes	■	■	■	■
INESSS ^b	Sans PEx	7 248 377 \$	12 574 801 \$	16 974 839 \$	36 798 017 \$
	Nombre de personnes	428	743	1 003	1 279 ^c
IMPACT NET					
Fabricant ^a	Sans PEx	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			■ \$
INESSS ^a	Sans PEx	7 704 164 \$	13 365 519 \$	18 042 238 \$	39 111 922 \$
	Avec PEx	-2 432 905 \$	-4 220 709 \$	-5 697 574 \$	-12 351 189 \$
	Analyses de sensibilité ^e	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^f			28 286 938 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^g			42 865 171 \$
SCÉNARIO B : REMBOURSEMENT D'INFLECTRA ^{MC} CHEZ LES NOUVEAUX PATIENTS ET CHEZ CEUX DÉJÀ TRAITÉS AVEC REMICADE ^{MC} PAR LE BIAIS DE LA MESURE DU PATIENT D'EXCEPTION					
IMPACT BRUT					
INESSS ^b	Sans PEx	16 142 828 \$	19 032 670 \$	21 663 614 \$	56 839 112 \$
	Nombre de personnes	954	1 127	1 290	1 804 ^c
IMPACT NET					
INESSS ^a	Sans PEx	17 157 908 \$	20 229 468 \$	23 025 849 \$	60 413 225 \$
	Avec PEx	-6 401 198 \$	-7 101 913 \$	-7 789 489 \$	-21 292 600 \$
	Analyses de sensibilité ^e	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d			47 491 439 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e			61 462 152 \$

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

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

c Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse qu'une proportion de patients poursuivrait leur traitement d'une année à l'autre.

d L'estimation est basée sur une diminution de 20 % du nombre de patients traités avec les agents biologiques et une réduction de 25 % de la proportion de nouveaux patients.

e L'estimation est basée sur une augmentation de 10 % du nombre de patients traités avec les agents biologiques et sur une hausse de 25 % de la proportion de nouveaux patients.

Sans PEx : La mesure du patient d'exception n'est pas prise en considération dans le calcul.

Avec PEx : La mesure du patient d'exception est prise en considération dans le calcul.

Actuellement, aucun agent biologique n'a l'indication de paiement pour le traitement de la colite ulcéreuse. Ainsi, l'ajout de cette indication reconnue à Inflectra^{MC} engendrerait des coûts supplémentaires au budget de la RAMQ dans les scénarios de l'INESSS. Ce dernier en a réalisé deux :

- Scénario A : Les nouveaux utilisateurs d'anti-TNFα, dont Remicade^{MC}, Simponi^{MC} et Humira^{MC}, devraient prendre Inflectra^{MC} et les patients déjà traités pourraient continuer de prendre leur anti-TNFα par le biais de la mesure du patient d'exception;
- Scénario B : Les nouveaux utilisateurs d'anti-TNFα et ceux déjà traités avec Remicade^{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 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).

prendraient désormais Inflectra^{MC}, en supposant, qu'à la suite de l'ajout d'une indication à ce dernier, la RAMQ n'autoriserait plus le remboursement de Remicade^{MC} par le biais de la mesure du patient d'exception.

L'INESSS a considéré une approche basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ de Remicade^{MC}, de Simponi^{MC} et d'Humira^{MC}, remboursés pour le traitement de la colite ulcéreuse par le biais de la mesure du patient d'exception. Il a modifié quelques hypothèses du fabricant, dont :

- Nombre total de patients qui pourraient recevoir Inflectra^{MC} : Ce nombre serait plus élevé que celui prédit par le fabricant, puisque l'INESSS prend également en considération les nouveaux patients qui auraient pris un autre anti-TNFα comme potentiels utilisateurs d'Inflectra^{MC}.
- Nouveaux patients : La proportion de nouveaux patients traités avec un anti-TNFα représenterait environ 34 % du nombre total des personnes.
- Nouveaux patients prenant Inflectra^{MC} : Tous les patients n'ayant jamais été traités avec un anti-TNFα prendraient ce produit.
- Patients déjà traités avec les anti-TNFα : Une proportion de 5 % de ces patients changerait pour Inflectra^{MC} aux années 2 et 3 (scénario A).
- Cessation du traitement : Le pourcentage de patients traités avec l'infliximab qui abandonnerait leur traitement serait d'environ 24 % chaque année.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 39,1 M\$ pourraient être observés à la suite de l'ajout d'une indication de paiement à Inflectra^{MC} pour le traitement de la colite ulcéreuse pour les 3 premières années (scénario A). Des analyses de sensibilité variant le nombre de patients traités avec des anti-TNFα et la proportion de nouveaux patients ont été effectuées, puisque l'impact budgétaire net varie grandement selon les valeurs retenues. Ainsi, les coûts supplémentaires pourraient varier de 28,3 M\$ à 42,9 M\$ sur 3 ans. Toutefois, il convient de mentionner que la plupart des patients atteints de cette maladie reçoivent déjà Remicade^{MC}, Simponi^{MC} ou Humira^{MC}, dont le coût est assumé par la RAMQ par le biais de la mesure du patient d'exception. Lorsque cette mesure est prise en considération, des économies de l'ordre de 12,4 M\$ pourraient être observées pour les 3 prochaines années, puisque Inflectra^{MC} est moins coûteux que ces options.

Advenant que le scénario B soit réalisé, des coûts supplémentaires de 60,4 M\$ pour les 3 prochaines années seraient à prévoir. Des analyses de sensibilité variant les mêmes paramètres que précédemment ont été effectuées et l'impact budgétaire net pourrait être de 47,5 M\$ à 61,5 M\$ sur 3 ans. Lorsque la mesure du patient d'exception est prise en considération, des économies de l'ordre de 21,3 M\$ pourraient être observées pour les 3 prochaines années, puisque Inflectra^{MC} est moins coûteux que les anti-TNFα actuellement utilisés par le biais de cette mesure.

Perspective du clinicien

Le développement de PBU est un concept relativement récent dans le domaine scientifique qui peut susciter certaines préoccupations, tant au Québec qu'ailleurs dans le monde. Bien que l'expérience clinique avec ce type de médicaments soit en croissance, la méconnaissance possible des exigences relatives à l'homologation des PBU par les organismes réglementaires, ainsi que l'interprétation des données appuyant la biosimilarité entre le PBU et son produit de référence, jouent un rôle important dans l'acceptation des cliniciens de prescrire ce

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 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).

médicament. Ces derniers sont toutefois conscients de l'important fardeau financier engendré par les médicaments biologiques et ils sont sensibles aux économies que pourraient permettre les PBU au système de santé.

En ce qui concerne le PBU de l'infliximab, ce dernier est utilisé pour le traitement de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn en Europe depuis quelques années. Les données issues de cette expérience ainsi que la documentation scientifique ne font pas état de problèmes particuliers. Les cliniciens trouvent ce recul rassurant. Cependant, ils émettent certaines préoccupations concernant le transfert de leurs patients, déjà stabilisés sur le produit novateur au PBU. Ils sont d'avis que les études à cet égard, bien que rassurantes, sont actuellement d'un niveau de preuve trop faible pour répondre à leurs préoccupations. Autant pour le traitement de la colite ulcéreuse que pour celui de la maladie de Crohn, les cliniciens craignent que le transfert des personnes dont la maladie était stabilisée initialement avec le produit novateur engendre une perte d'efficacité complexe à gérer. Par conséquent, ils sont d'avis que les patients recevant déjà Remicade^{MC} devraient pouvoir poursuivre leur traitement. Par contre, les cliniciens consultés n'ont pas de préoccupation concernant l'utilisation du PBU de l'infliximab chez de nouveaux patients.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

Les patients ont fait part de leurs inquiétudes en qui concerne l'utilisation des PBU. De façon générale, ils sont surtout préoccupés par rapport à l'innocuité et à l'efficacité de ces produits, et craignent de devoir passer du médicament novateur au PBU seulement pour des considérations économiques, sans leur consentement ni celui de leur médecin. Il persiste également une inquiétude, chez ceux recevant déjà Remicade^{MC}, quant au fait de subir une perte d'efficacité avec le PBU. De plus, les patients apprécient le programme de soutien accompagnant l'administration du médicament novateur et craignent de ne pas avoir le même service avec le fabricant du PBU de l'infliximab. En effet, plusieurs patients rapportent qu'ils ont développé un lien de confiance avec l'équipe de soins de la clinique de perfusion et un changement de clinique leur causerait une grande anxiété.

Considérations particulières

Concernant le traitement de la colite ulcéreuse, l'INESSS est sensible aux bénéfices de l'infliximab sur la santé des personnes atteintes de cette maladie. Il juge que ces bénéfices sont suffisamment importants pour pallier les lacunes des données pharmacoéconomiques pour cette indication.

À la lumière des différents éléments évalués, l'INESSS est d'avis que dans une perspective de justice distributive, le remboursement d'Inflectra^{MC} comme traitement de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn constitue une décision responsable, juste et équitable pour assurer la pérennité du RGAM.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter des indications reconnues à Inflectra^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints de colite

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 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).

ulcéreuse ou de la maladie de Crohn.

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

Motifs de la position unanime

- L'évaluation des données de caractérisation et des données cliniques du PBU de l'infliximab par rapport à celles de son produit de référence démontrent que ces produits sont biosimilaires et présentent une efficacité et une innocuité comparables.
- Les arguments scientifiques qui appuient l'extrapolation des indications pour la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn sont jugés suffisamment robustes.
- Aucun signal, dans les études publiées, ne laisse croire que l'effet du PBU de l'infliximab serait différent de celui du produit novateur chez les patients transférés du produit novateur au PBU.
- Le coût de traitement avec Inflectra^{MC} pour le traitement de la maladie de Crohn est inférieur à celui de Remicade^{MC} d'environ 31 %. Puisque ces bénéfices cliniques sont semblables à ceux du produit innovateur, il constitue une option efficiente.
- Aucun produit n'est inscrit aux listes de médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse. En l'absence d'une étude pharmacoéconomique pertinente, l'efficacité d'Inflectra^{MC} ne peut être déterminée.
- Les cliniques de perfusion permettent l'accessibilité au PBU dans toutes les régions de la province.
- Des préoccupations de la part de patients et de cliniciens demeurent quant à l'utilisation du PBU de l'infliximab chez les personnes dont la maladie est stabilisée avec le produit novateur.
- Les bénéfices de l'infliximab sur la santé des personnes atteintes de colite ulcéreuse sont suffisamment importants pour pallier les lacunes des données pharmacoéconomiques.
- L'ajout d'une indication de paiement à Inflectra^{MC} pour la maladie de Crohn engendrerait des économies de l'ordre de 28,3 M\$ sur 3 ans. Cette analyse considère qu'une mesure administrative, permettant aux patients prenant Remicade^{MC} de le continuer sans frais additionnels, serait mise en place. Ces économies pourraient atteindre 59 M\$, advenant qu'une telle mesure ne soit pas appliquée.
- L'ajout d'une indication de paiement à Inflectra^{MC} pour la colite ulcéreuse engendrerait des coûts supplémentaires de l'ordre de 39,1 M\$ sur 3 ans, lorsque la mesure du patient d'exception n'est pas prise en considération. Lorsqu'elle l'est, des économies de l'ordre de 12,4 M\$ pourraient être observées. Cette analyse prend en compte le remboursement d'Inflectra^{MC} chez les nouveaux patients qui auraient autrement reçu un anti-TNFα par le biais de la mesure du patient d'exception. Advenant que les patients qui sont déjà traités avec Remicade^{MC} utiliseraient également Inflectra^{MC} à la suite de l'ajout de cette indication de paiement, les coûts additionnels augmenteraient à environ 60,4 M\$ sur 3 ans et l'impact budgétaire réel, qui prend en considération l'usage actuel des anti-TNFα par le biais de cette mesure, se traduirait par des économies de 21,3 M\$ sur 3 ans.

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 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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Buer LCT, Moum BA, Cvancarova M, et coll.** Switching from Remicade^{MC} to Remsima^{MC} is safe and feasible : a prospective, open-label study. J Crohns Colitis [En ligne. Page publiée le 22 sept 2016] DOI : 10.1093/ecco-jcc/jjw166
- **Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et coll.** Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis : a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med 2014;160(10) :704-11.
- **Johnson P, Richard C, Ravid A, et coll.** Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Dis Colon Rectum. 2004;47(7):1119-26.
- **Jung YS, Park DI, Lee JH, et coll.** Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease : A retrospective multicenter study. J Gastroenterol Hepatol 2015;30(12):1705-12.
- **Kang YS, Moon HH, Lee SE, et coll.** Clinical experience of the use of CT-P13, a biosimilar to infliximab in patients with inflammatory bowel disease : a case series. Dig Dis Sci 2015;60(4):951-6.
- **Mei WQ, Hu HZ, Liu Y, et coll.** Infliximab is superior to other biological agents for treatment of active ulcerative colitis : A meta-analysis. World J Gastroenterol 2015;21(19):6044-51.
- **Neovius M, Arkema EV, Blomqvist P, et coll.** Patients with ulcerative colitis miss more days of work than the general population, even following colectomy. Gastroenterology 2013;144(3):536-43.
- **Park W, Hrycaj P, Jeka S et al.** A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis 2013;72(10):1605-12.
- **Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et coll.** Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2004;126(2):451-9.
- **Santé Canada.** Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU), 5 mars 2010.
- **Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et coll.** A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Ann Rheum Dis 2013;72(10):1613-20.

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 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).

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

HARVONI^{MC} – Hépatite C chronique de génotype 1

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Harvoni

Dénomination commune : Lédipasvir/sofosbuvir

Fabricant : Gilead

Forme : Comprimé

Teneur : 90 mg - 400 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 à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier une indication reconnue pour le paiement d'Harvoni^{MC} pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1. La modification apportée à l'indication reconnue s'appliquerait à celle actuellement en vigueur ainsi qu'à celle proposée dans l'avis de juillet 2015 pour la quatrième année d'inscription aux listes des médicaments.

Indications reconnues pour le paiement

La modification apportée à l'indication reconnue actuellement en vigueur serait la suivante :

- ♦ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 qui présentent une fibrose hépatique légère (score Metavir de F1) et au moins un facteur de mauvais pronostic, une fibrose hépatique modérée, une fibrose hépatique grave ou une cirrhose compensée (score Metavir de F2, F3 ou F4) et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC.

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 8 semaines chez les personnes qui ne présentent pas de cirrhose et dont la charge virale (ARN-VHC) est inférieure à 2,2 millions UI/ml (mesurée à l'aide de la trousse Abbott RealTime HCV) ou 6 millions UI/ml (mesurée à l'aide de la trousse COBAS TaqMan HCV Test version 2.0 de Roche) avant le traitement. L'autorisation est accordée pour une période maximale de 12 semaines chez les autres personnes.

Les facteurs de mauvais pronostic sont définis ainsi :

- manifestations extra-hépatiques graves de l'hépatite C (ex. cryoglobulinémie mixte de type II ou III avec atteintes d'organes, vasculite, néphropathie, lymphome non hodgkinien à cellules B);
- co-infection par le VIH ou le VHB;
- autre maladie du foie (ex. stéato-hépatite non alcoolique);
- diabète de type 2;

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 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).

- porphyrie cutanée tardive.

La modification apportée à l'indication reconnue pour la quatrième année d'inscription aux listes des médicaments serait la suivante :

- ♦ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC.

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 8 semaines chez les personnes qui ne présentent pas de cirrhose et dont la charge virale (ARN-VHC) est inférieure à 2,2 millions UI/ml (mesurée à l'aide de la trousse Abbott RealTime HCV) ou 6 millions UI/ml (mesurée à l'aide de la trousse COBAS TaqMan HCV Test version 2.0 de Roche) avant le traitement. L'autorisation est accordée pour une période maximale de 12 semaines chez les autres personnes.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Harvoni^{MC} est une association à doses fixes, composée de lédipasvir et de sofosbuvir. Le lédipasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A du VHC, tandis que le sofosbuvir est un inhibiteur de la polymérase NS5B du VHC. Ils inhibent la réplication virale dans les cellules hôtes infectées. Harvoni^{MC} est indiqué « pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (HCC) de génotype 1 chez les adultes ». Il est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception pour cette indication, selon certaines conditions. Il s'agit d'une réévaluation de l'indication reconnue pour le paiement d'Harvoni^{MC} pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 afin d'assurer une cohérence avec le test qui est maintenant utilisé au Québec pour mesurer la charge virale.

BREF HISTORIQUE

Juillet 2015 [Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions](#)

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

La valeur thérapeutique d'Harvoni^{MC} pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les personnes qui n'ont jamais été traitées a été reconnue sur la base des études ION-1 (Afdhal mai 2014) et ION-3 (Kowdley 2014). Les résultats provenant notamment d'une analyse *a posteriori* des données de l'étude ION-3 appuyaient l'usage d'un traitement de 8 semaines chez les patients naïfs, sans cirrhose et qui présentent une charge virale inférieure à 6 millions UI/ml au début du traitement (mesurée à l'aide de la trousse COBAS TaqMan HCV Test version 2.0 de Roche). Toutefois, en 2015, la trousse Abbott RealTime HCV était utilisée au Québec pour mesurer la charge virale. Sur la base des données de l'étude de Sarrazin (2015), il a été établi qu'une charge virale de 6 millions UI/ml avec la trousse COBAS TaqMan HCV Test (version 2.0) correspond à environ 2,2 millions UI/ml avec la trousse Abbott RealTime HCV. L'indication reconnue proposée pour le paiement d'Harvoni^{MC} incluait ces informations.

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 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).

Depuis le début du mois de décembre 2016, seule la trousse COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Quantitative Test version 2.0 de Roche est utilisée au Québec pour mesurer la charge virale. Avec ce nouveau test, c'est le seuil de 6 millions UI/ml de charge virale qui s'applique. Ainsi, il s'avère pertinent de retirer les informations concernant les trousse et la charge virale liée à la trousse Abbott RealTime HCV dans l'indication reconnue d'Harvoni^{MC}.

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé à l'indication reconnue n'entraîne pas de modification aux conclusions de l'analyse appréciée antérieurement.

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 ce qui concerne l'impact financier sur le budget de la RAMQ, l'INESSS est d'avis que la modification recommandée à l'indication reconnue n'influerait pas sur les estimations calculées antérieurement.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et coll.** Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014 May;370(20):1889-98.
- **Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR et coll.** Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med. 2014;370(20):1879-88.
- **Sarrazin C, Dierynck I, Cloherty G, et coll.** An OPTIMIZE Study Retrospective Analysis for the Management of Telaprevir-Treated HCV Patients Using the Abbott RealTime HCV RNA Assay. J Clin Microbiol 2015; 53(4):1264-9.

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 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).

REMICADE^{MC} – Maladie de Crohn

FÉVRIER 2017

Marques de commerce : Remicade

Dénomination commune : Infliximab

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 100 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 à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Remicade^{MC} relative au traitement de la maladie de Crohn. Cette modification a pour but de distinguer le traitement des enfants et des adultes.

Indications reconnues pour le paiement chez les enfants

- ♦ pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, 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.

L'autorisation initiale est donnée pour un maximum de 3 doses de 5 mg/kg.

Lors de la demande initiale, le médecin devra mentionner l'immunosuppresseur utilisé ainsi que la durée du traitement. Lors de demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. La demande sera alors autorisée pour une période de 12 mois.

- ♦ pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, 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.

L'autorisation initiale est donnée pour un maximum de 3 doses de 5 mg/kg.

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la contre-indication ou de l'intolérance ainsi que l'immunosuppresseur utilisé. Lors de demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. La demande sera alors autorisée pour une période de 12 mois.

Indications reconnues pour le paiement chez les adultes

- ♦ pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et 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 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).
--

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.

L'autorisation initiale est donnée pour un maximum de 3 doses de 5 mg/kg.

Lors de la demande initiale, le médecin devra mentionner l'immunosuppresseur utilisé ainsi que la durée du traitement. Lors de demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. La demande sera alors autorisée pour une période de 12 mois.

- ◆ pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, 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.

L'autorisation initiale est donnée pour un maximum de 3 doses de 5 mg/kg.

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser la nature de la contre-indication ou de l'intolérance ainsi que l'immunosuppresseur utilisé. Lors de demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. La demande sera alors autorisée pour une période de 12 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'infliximab est un anticorps monoclonal partiellement humanisé qui inhibe l'activité d'une cytokine, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). Cette cytokine naturelle est impliquée dans la progression de maladies inflammatoires, infectieuses et auto-immunes. L'infliximab est indiqué dans diverses pathologies et est inscrit sur les listes des médicaments à certaines conditions. Il s'agit d'une réévaluation des indications de paiement pour Remicade^{MC} dans le traitement de la maladie de Crohn, réalisée à l'initiative de l'INESSS. Cela fait suite aux travaux d'évaluation du produit biologique ultérieur (PBU) de l'infliximab, Inflectra^{MC}, qui fait l'objet d'une recommandation dans le présent avis.

BREF HISTORIQUE

Janvier 2002 [Ajout aux listes de médicaments – Médicaments d'exception](#)

Les indications actuellement reconnues pour le paiement sont :

- ◆ pour le traitement de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, 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 [...].
- ◆ pour le traitement de la maladie de Crohn intestinale modérée ou grave, toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes, lorsque les immunosuppresseurs sont contre-

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 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).
--

indiqués, non tolérés ou qu'ils ont été inefficaces dans le passé lors d'un épisode similaire après un traitement combiné avec des corticostéroïdes [...].

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

L'INESSS a constaté lors des travaux d'évaluation du PBU de l'infliximab, Inflectra^{MC}, qu'il était nécessaire de faire la distinction entre le traitement des enfants et des adultes pour l'indication reconnue de l'infliximab relative au traitement de la maladie de Crohn. En effet, contrairement à Remicade^{MC}, Inflectra^{MC} n'est pas homologué par Santé Canada pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn. Ainsi, l'indication reconnue de l'infliximab pour le traitement de cette maladie a été modifiée pour en créer deux, l'une chez les enfants et l'autre chez les adultes.

Du point de vue pharmacoéconomique, la modification proposée de cette indication reconnue pour le paiement de Remicade^{MC} n'entraîne pas de modification aux 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)

En ce qui concerne l'analyse d'impact budgétaire, selon l'INESSS, la modification proposée de cette indication reconnue d'infliximab ne changerait pas la pratique clinique et n'engendrerait pas d'impact budgétaire différentiel.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS À LA LOI

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent la modification des indications de paiement de Remicade^{MC} pour le traitement de la maladie de Crohn, afin de faire la distinction entre le traitement des enfants et celui des adultes. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Contrairement à Remicade^{MC}, Inflectra^{MC} (PBU de l'infliximab) n'est pas homologué par Santé Canada pour le traitement des enfants atteints de la maladie de Crohn.
- Il est donc nécessaire de faire la distinction entre le traitement des enfants et des adultes pour l'indication reconnue de l'infliximab relative à la maladie de Crohn.
- La modification de cette indication n'entraîne pas de modification aux conclusions des évaluations pharmacoéconomiques antérieures et n'engendrerait pas d'impact budgétaire différentiel.

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 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).

2 AVIS DE REFUS

2.1 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS – VALEUR THÉRAPEUTIQUE

BRILINTA^{MC} – Prévention secondaire des événements athérothrombotiques **FÉVRIER 2017**

Marque de commerce : Brilinta
Dénomination commune : Ticagrélor
Fabricant : AZC
Forme : Comprimé
Teneur : 60 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 la teneur de 60 mg de Brilinta^{MC} sur les listes des médicaments pour la prévention secondaire des événements athérothrombotiques, puisqu'il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le ticagrélor est un antiagrégant plaquettaire. Il s'agit d'un antagoniste oral sélectif du récepteur P2Y₁₂ de l'adénosine (ADP). En se liant de manière réversible à ce récepteur, le ticagrélor inhibe la transduction du signal induite par la liaison de l'ADP à celui-ci, ce qui empêche l'activation et l'agrégation plaquettaire. Le ticagrélor à la teneur de 60 mg est indiqué « pour la prévention secondaire des événements athérothrombotiques chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde (IM) (IM ayant eu lieu il y a au moins 1 an) et un risque élevé d'événement athérothrombotique ». Le ticagrélor à la teneur de 90 mg est présentement inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour la prévention des manifestations vasculaires ischémiques chez les patients ayant subi un syndrome coronarien aigu (SCA), pour une durée maximale de 12 mois. L'acide acétylsalicylique (AAS) est le seul antiplaquettaire inscrit sur les listes pour la prévention secondaire des événements athérothrombotiques après un IM, et ce, pour une période indéterminée. Il s'agit de la première évaluation par l'INESSS du ticagrélor à la teneur de 60 mg pour cette indication.

BREF HISTORIQUE

Février 2012 [Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception.](#)

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 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).
--

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'appréciation de la valeur thérapeutique du ticagrélor à la teneur de 60 mg repose sur l'étude PEGASUS-TIMI 54 (Bonaca 2015). De plus, des données non publiées d'une analyse de sous-groupe de cette étude ont été considérées.

L'étude PEGASUS-TIMI 54 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu d'une durée médiane de 33 mois. Il a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation à long terme du ticagrélor à celles du placebo, tous deux en association avec une faible dose d'AAS, pour la réduction du risque d'événements athérothrombotiques. Les patients inclus devaient avoir subi un IM spontané survenu 1 à 3 ans avant la répartition aléatoire et prendre de l'AAS quotidiennement. Ils devaient également présenter un des facteurs de risque athérothrombotique suivant : être âgé de 65 ans ou plus, être atteint d'un diabète nécessitant un traitement médicamenteux, avoir subi un deuxième IM spontané, avoir une coronaropathie pluritronculaire ou souffrir de néphropathie chronique non terminale. Les patients ont été répartis en trois groupes pour recevoir soit un placebo, soit du ticagrélor à une dose de 60 mg ou 90 mg deux fois par jour. De plus, ils recevaient tous de l'AAS à des doses variant de 75 mg à 150 mg par jour. Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé défini par la survenue d'un décès cardiovasculaire, d'un IM ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC). Une analyse statistique hiérarchique est appliquée pour les paramètres d'évaluation secondaires. Les résultats concernant la teneur de 90 mg de ticagrélor ne sont pas retenus puisque celle-ci n'est pas reconnue au Canada pour cette indication. Après un suivi médian de 33 mois, les principaux résultats obtenus selon la population en intention de traiter 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 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).

Principaux résultats de l'étude PEGASUS-TIMI 54 (Bonaca 2015)

Paramètre d'évaluation ^a	Ticagrélor/AAS (n = 7 045)	Placebo/AAS (n = 7 067)	RRI (IC95 %)
EFFICACITÉ			
Paramètre composite ^b	7,77 %	9,04 %	0,84 (0,74 à 0,95)
Décès de cause cardiovasculaire	2,86 %	3,39 %	0,83 (0,68 à 1,01)
Décès sans égard à la cause	4,69 %	5,16 %	0,89 (0,76 à 1,04) ^c
Infarctus du myocarde	4,53 %	5,25 %	0,84 (0,72 à 0,98) ^d
Accident vasculaire cérébral	1,47 %	1,94 %	0,75 (0,57 à 0,98) ^d
INNOCUITÉ			
Saignement majeur ^{e,f}	2,30 %	1,06 %	2,32 (1,68 à 3,21)
Saignement mineur ^e	1,18 %	0,36 %	3,31 (1,94 à 5,63)
Saignement nécessitant une transfusion sanguine	2,09 %	0,72 %	3,08 (2,12 à 4,48)
Saignement menant à l'abandon du traitement	6,15 %	1,50 %	4,40 (3,48 à 5,57)

a Proportion de patients

b Le paramètre composite se définit par la survenue du premier des événements suivants : décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral.

c La valeur statistique ne peut être considérée en raison de l'analyse séquentielle prédéfinie.

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

e Selon les critères *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)

f Les saignements majeurs incluent : les saignements intracrâniens, les saignements fatals et les hémorragies associées à une baisse de l'hémoglobine de 5 g/dl ou plus (ou à une baisse de l'hématocrite de 15 % ou plus si l'hémoglobine n'est pas disponible).

AAS Acide acétylsalicylique

RRI Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le nombre de sujets est élevé, la répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et le paramètre composite constitué des décès de cause cardiovasculaire, d'IM ou d'AVC comme objectif d'évaluation principal est pertinent. L'AAS seul est un comparateur adéquat puisqu'il s'agit d'un premier choix thérapeutique comme traitement antiplaquettaire pour cette condition. Cependant, les abandons sont élevés, soit 21,4 % dans le groupe recevant l'AAS seul et 28,7 % dans le groupe recevant l'association ticagrélor/AAS, ce qui entache la validité interne de l'étude et entraîne de l'incertitude quant à la portée des résultats. Notons que la majorité des abandons observés dans le groupe recevant l'association sont liés à des effets indésirables.

Les résultats montrent que l'association ticagrélor/AAS est plus efficace que l'AAS seul pour réduire le risque de survenue d'un premier événement du paramètre composite, soit un décès de cause cardiovasculaire, un IM ou un AVC. Quoique ce résultat soit statistiquement significatif, il est considéré comme cliniquement modeste. En effet, lorsque chacun des paramètres du composite est évalué de façon individuelle, l'association ticagrélor/AAS ne se distingue pas de façon statistique de l'AAS seul quant au risque de décès de cause cardiovasculaire, alors qu'il s'agit d'un objectif de traitement jugé très important par l'INESSS. Donc, seuls les résultats sur la survenue d'un IM ou d'un AVC indiquent que l'association ticagrélor/AAS serait plus efficace que l'AAS seul, mais il s'agit de paramètres d'évaluation exploratoires. Par ailleurs, les résultats suggèrent qu'il n'y a pas de différence entre les groupes quant aux décès sans égard à la cause, bien que ceux-ci soient exploratoires en raison de l'analyse hiérarchique appliquée.

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 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).

L'INESSS a également considéré des données non publiées rapportant les résultats d'une analyse de sous-groupe de l'étude PEGASUS-TIMI 54, effectuée chez les patients ayant subi un IM spontané survenu moins de 2 ans avant la répartition aléatoire. Bien que les résultats tendent à montrer une réduction du risque de décès de cause cardiovasculaire, ces derniers doivent être interprétés avec prudence en raison du faible niveau de preuve de ce type de données. Aucune conclusion ne peut donc être tirée pour cette population.

En ce qui concerne l'innocuité, l'association ticagrélor/AAS provoque 2,3 fois plus de saignements majeurs selon les critères *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) que le traitement comparateur. Quoiqu'il n'y ait pas de différence entre les groupes concernant la proportion de patients ayant une hémorragie intracrânienne ou un saignement fatal, il y a 3,3 fois plus de saignements mineurs selon les critères TIMI et 3,1 fois plus de saignements nécessitant une transfusion sanguine dans le groupe recevant le ticagrélor. Les saignements ont causé l'abandon du traitement chez 6,15 % des patients recevant le ticagrélor, ce qui est préoccupant. Par ailleurs, la dyspnée est rapportée chez 15,8 % et 6,4 % des patients dans les groupes recevant l'association ticagrélor/AAS et l'AAS seul, respectivement.

En somme, l'association ticagrélor/AAS permet une diminution plus importante de la proportion de patients ayant subi un premier événement du paramètre composite, soit un décès de cause cardiovasculaire, un IM ou un AVC, de 1,27 %, comparativement à l'AAS seul. Par contre, ce bénéfice est au prix d'une survenue de saignements majeurs plus élevée de 1,24 % comparativement à l'AAS seul. De plus, l'ensemble des résultats ne permet pas d'identifier quels patients sont susceptibles d'obtenir une balance bénéfices-risques plus favorable.

Besoin de santé

À la suite d'un IM, certains patients sont plus à risque d'événements athérothrombotiques. Actuellement, leur prise en charge repose sur la modification des habitudes de vie et les traitements pharmacologiques. L'AAS est le seul antiplaquettaire qui fait l'objet d'une forte recommandation par la Société canadienne de cardiologie (2011) et par l'European Society of Cardiology (2016) pour une utilisation de plus de 12 mois après un IM. Selon ces lignes directrices européennes et celles de l'American College of Cardiology/American Heart Association (2016), le ticagrélor, quant à lui, fait l'objet d'une recommandation de classe IIb (incertitude quant aux bénéfices cliniques). Même si le ticagrélor pourrait représenter une option thérapeutique chez les patients ayant subi un IM il y a plus de 12 mois et un risque élevé d'événements athérothrombotiques, il ne permet pas de diminuer les décès de cause cardiovasculaire et entraîne un risque accru de saignement. Ainsi, les données actuellement disponibles ne permettent pas de croire que le ticagrélor comblerait 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 ticagrélor ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour la prévention secondaire des événements athérothrombotiques chez les patients présentant des antécédents d'IM spontané (IM ayant eu lieu il y a au moins 1 an) et un risque élevé d'événements athérothrombotiques.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue 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 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).

position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Quoique l'association ticagrélor/AAS permette de réduire le risque de survenue d'un décès de cause cardiovasculaire, d'un IM ou d'un AVC, ce bénéfice est considéré d'ampleur cliniquement modeste et elle ne permet pas de diminuer le risque de décès de cause cardiovasculaire.
- Le pourcentage élevé d'abandons entache la validité interne et entraîne une incertitude quant à la portée des résultats.
- L'association ticagrélor/AAS provoque plus de saignements majeurs et mineurs selon les critères TIMI, par rapport à l'AAS seul, ainsi que plus de saignements nécessitant une transfusion sanguine.
- L'association ticagrélor/AAS, comparativement à l'AAS seul, permet donc un bénéfice modeste quant au risque de subir un événement de morbidité et de mortalité au prix d'une augmentation du risque de saignements majeurs.
- Les données actuellement disponibles ne permettent pas de croire que le ticagrélor comblerait le besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et coll.** Long term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372(19):1791-1800.
- **Canadian Cardiovascular Society Guidelines.** The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting. *Can J Cardiol* 2011;27:S1-59.
- **European Society of Cardiology.** 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
- **Levine GN, Bates ER, Bittl JA et coll.** 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation* 2016;134:e123-e155.

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 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).

BYDUREON^{MC} – Diabète de type 2

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Bydureon

Dénomination commune : Exénatide

Fabricant : AZC

Forme : Suspension injectable sous-cutanée longue action (stylo)

Teneur : 2 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 Bydureon^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du diabète de type 2, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'exénatide est un analogue du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Il mime l'action des incrétines, hormones qui stimulent la sécrétion d'insuline en présence d'une glycémie élevée secondaire à la prise d'aliments. Il s'agit d'une suspension injectable sous-cutanée à longue durée d'action. Il est indiqué comme traitement hebdomadaire pour améliorer l'équilibre glycémique chez les patients adultes atteints de diabète de type 2, en monothérapie ainsi qu'en association avec la metformine ou une sulfonurée, ou la metformine et une sulfonurée. Deux autres analogues du GLP-1, le liraglutide (Victoza^{MC}) et le dulaglutide (Trulicity^{MC}), sont inscrits aux listes pour le traitement du diabète de type 2, en association avec la metformine, chez les diabétiques dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m², lorsqu'un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) est contre-indiqué, non toléré ou inefficace. Le fabricant demande que l'exénatide longue action soit inscrit avec les mêmes indications de paiement que ces derniers. Il s'agit de la première évaluation de ce produit par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Seuil de pertinence clinique des mesures d'évaluation de poids et de tension artérielle

Les travaux réalisés par l'INESSS en octobre 2015 sur l'identification des seuils cliniquement pertinents pour une diminution du poids et de la tension artérielle systolique, chez les personnes atteintes de diabète de type 2, ont mené aux orientations suivantes :

- Pour la perte de poids, une diminution de 5 %, entre l'effet du médicament à l'étude et celui du placebo ou d'un comparateur actif pertinent, est nécessaire pour conclure à une différence cliniquement significative.
- Pour la diminution de la TAS, une diminution de 5 mmHg, entre l'effet du médicament à l'étude et celui du placebo ou d'un comparateur actif pertinent, est considérée comme étant une différence cliniquement significative.

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 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).

Analyse des données

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique de l'exénatide, l'essai DURATION-6 (Buse 2013) ainsi que deux méta-analyses en réseau (Kayaniyil 2016 et Zaccardi 2016) sont considérés. L'essai DURATION-2 (Bergenstal 2010) n'est pas retenu, car celui-ci n'a pas pour but de comparer l'exénatide à un analogue de la GLP-1.

L'essai DURATION-6 est une étude multicentrique de non-infériorité, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Cette étude, d'une durée de 26 semaines, a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'exénatide 2 mg, administré hebdomadairement, à celles du liraglutide 1,8 mg administré quotidiennement, tous deux en association avec au moins un hypoglycémiant oral. La majorité des patients recevaient de la metformine seule ou en association avec une sulfonurée. L'étude regroupe 911 patients dont la glycémie n'était pas contrôlée adéquatement en dépit des modifications apportées à leur mode de vie et d'un traitement hypoglycémiant oral. Le paramètre d'évaluation principal est la différence d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) entre les deux analogues de la GLP-1, par rapport aux valeurs de base. Le critère de non-infériorité, préspecifié, est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence d'HbA_{1c} entre les traitements ne dépasse pas 0,25 %. En cas de non-infériorité démontrée, la supériorité est établie lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance est supérieure à 0 %. Les principaux résultats à 26 semaines, selon l'analyse sur la population en intention de traitement, sont les suivants.

Principaux résultats à 26 semaines de l'étude DURATION-6 (Buse 2013)

Paramètre d'évaluation	Exénatide 2 mg (n = 461)	Liraglutide 1,8 mg (n = 450)	Différence (IC95 %)
Différence d'HbA _{1c} ^a (%) (IC95 %)	-1,28 (-1,38 à -1,18)	-1,48 (-1,58 à -1,38)	0,21 (0,08 à 0,33)
Différence de poids ^a (kg) (IC95 %)	-2,68 (-3,03 à -2,32)	-3,57 (-3,94 à -3,21)	0,90 (0,39 à 1,40)
Différence de TAS ^a (mmHg) (IC95 %)	-2,48 (-3,58 à -1,37)	-3,45 (-4,57 à -2,33)	0,97 (-0,53 à 2,47)

HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; TAS : tension artérielle systolique.

a Différence par rapport aux valeurs de base, exprimée par la moyenne des moindres carrés.

Cette étude est jugée de qualité méthodologique acceptable. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les groupes. La répartition aléatoire est adéquate. À l'entrée dans l'étude, les patients présentaient une HbA_{1c} moyenne d'environ 8,5 %, un poids moyen de 91 kg et une TAS moyenne de 133 mmHg.

L'analyse des résultats, à 26 semaines, sur le paramètre principal d'évaluation, montre que l'exénatide ne satisfait pas au critère de non-infériorité lorsque comparé au liraglutide, tous deux en association avec un ou des antidiabétiques oraux. En effet, la borne supérieure de la différence d'HbA_{1c} entre les traitements dépasse 0,25 %. Toutefois, le choix de cette borne diffère de celle habituellement reconnue par la Food and Drug Administration (FDA) ainsi que par Santé Canada pour la reconnaissance de la non-infériorité d'un traitement pour le diabète de type 2. Cette borne est de 0,4 % et, par souci de cohérence avec les dossiers de la même classe thérapeutique évalués antérieurement, l'INESSS la retient comme seuil de non-infériorité. Par conséquent, la démonstration de la non-infériorité de l'exénatide à la dose hebdomadaire de 2 mg quant au contrôle glycémique, par rapport à la dose quotidienne 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 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).

1,8 mg de liraglutide associé à un ou des hypoglycémiant oraux, est satisfaisante. Finalement, l'association exénatide/antidiabétique oral abaisse moins le poids et la TAS que l'association liraglutide/antidiabétique oral. Toutefois, ces différences n'atteignent pas les seuils de signification clinique préétablis.

Les données non publiées d'une analyse de sous-groupes provenant de l'étude DURATION-6 ont été analysées afin d'apprécier les bénéfices chez ■■■■ sujets dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m², soit les patients ciblés par l'indication de paiement reconnue pour les analogues du GLP-1. L'analyse des résultats sur le paramètre principal d'évaluation montre que la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence d'HbA_{1c} entre les traitements ne satisfait pas au critère de non-infériorité, quant au contrôle glycémique entre l'exénatide et le liraglutide, associés à un ou des antidiabétiques oraux. En effet, la borne supérieure ■■■■ dépasse le seuil de non-infériorité retenu par l'INESSS de 0,4 %.

Les effets indésirables les plus fréquents de l'association exénatide/hypoglycémiant, par rapport à l'association liraglutide/hypoglycémiant, sont respectivement les nodules au site d'injection (10 % contre 1 %) et les nasopharyngites (7 % contre 7 %). Les nausées (9 % contre 21 %) sont moins fréquentes avec l'association exénatide/hypoglycémiant oral, par rapport à l'association liraglutide/hypoglycémiant oral. Aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été signalé. La fréquence des épisodes d'hypoglycémie mineure est de 4 % avec l'exénatide associé à un hypoglycémiant oral autre qu'une sulfonylurée et de 3 % avec le liraglutide en association avec un hypoglycémiant oral non sulfamidés.

Efficacité comparative

Deux méta-analyses en réseau (Kayaniyil et Zaccardi) ont pour but, entre autres, de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'exénatide à celles de deux autres analogues du GLP-1, le dulaglutide et le liraglutide. Ces deux analyses évaluent l'efficacité en termes d'HbA_{1c} provenant d'études cliniques à répartition aléatoire dont la durée est d'environ 24 semaines. Plusieurs limites ont été identifiées. Les critères d'inclusion de la méta-analyse de Kayaniyil ne permettaient pas que la seule étude, qui compare directement l'exénatide et le liraglutide, DURATION-6, soit retenue. Il existe une hétérogénéité importante quant à certaines caractéristiques de base des populations, dans l'étude de Zaccardi. Quant aux résultats, ceux-ci ne s'appliquent pas à la population ciblée par l'indication de paiement, soit les diabétiques dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m² et pour qui un inhibiteur de la DPP-4 est contre-indiqué, non toléré ou inefficace. Par conséquent, ces données ne permettent pas de comparer l'efficacité de l'exénatide à celles des autres analogues du GLP-1, dans le contexte de la présente évaluation.

Besoin de santé

Il existe actuellement toute une gamme d'antidiabétiques oraux qui appartiennent à différentes classes pharmacologiques et qui possèdent tous une efficacité et un profil d'innocuité qui leur sont propres. Cependant, après quelques années d'utilisation, leur effet devient insuffisant, compte tenu du caractère évolutif de la pathologie, et un nouveau traitement doit être amorcé. Par ailleurs, l'exénatide, tout comme le dulaglutide, est administré hebdomadairement. Toutefois, contrairement aux autres analogues du GLP-1 inscrits sur les listes des médicaments, l'administration de l'exénatide est complexe, car il requiert plusieurs manipulations avant son injection. En effet, les composantes (poudre et solvant) du stylo doivent être combinées par un mouvement rotatif. Par la suite, le stylo doit être frappé

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 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).

fermement contre la paume de la main 80 fois ou plus. L'exénatide ne répond pas à un besoin de santé, mais représenterait tout au plus un choix supplémentaire dans cette classe pharmacologique.

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'exénatide ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du diabète de type 2.

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

Motifs de la position unanime

- La non-infériorité de l'exénatide par rapport au liraglutide, un autre analogue du GLP-1, n'est pas démontrée quant au contrôle glycémique, pour la population ciblée par l'indication de paiement, soit les personnes diabétiques de type 2 dont le contrôle glycémique est inadéquat et dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m² lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 est contre-indiqué, non toléré ou inefficace.
- Les réactions cutanées au site d'injection sont plus fréquentes avec l'exénatide qu'avec le liraglutide.
- L'administration de l'exénatide est complexe, car il requiert plusieurs manipulations avant son injection, ce qui représente un désavantage.
- L'exénatide ne répond pas à un besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Buse JB, Nauck M, Forst T, et coll.** Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6) : a randomised, open-label study. *Lancet* 2010;381:117-24.
- **Kayaniyil S, Lozano-Ortega G, Bennett HA, et coll.** A Network Meta-analysis Comparing Exenatide Once Weekly with Other GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2016;7(1):27-43.
- **Zaccardi F, Htike ZZ, Webb DR, et coll.** Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: a systemic review and network meta-analysis. *Ann of Intern Med* 2016;164(2):102-13.

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 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).

CORTIMENT^{MC} – Colite ulcéreuse

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Cortiment

Dénomination commune : Budésonide

Fabricant : Ferring

Forme : Comprimés à libération retardée et prolongée

Teneur : 9 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 Cortiment^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement d'induction de la rémission de la colite ulcéreuse d'intensité légère à modérée.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Cortiment^{MC} est une formulation de budésonide, un corticostéroïde de deuxième génération, sous forme de comprimé à libération retardée et prolongée. Grâce à son système multimatrice (technologie MMX®) et à son film gastrorésistant, la désintégration du comprimé est retardée et le budésonide est libéré de façon prolongée tout au long du côlon. Par ailleurs, Cortiment^{MC} est indiqué « pour l'induction de la rémission chez les patients atteints de colite ulcéreuse active à des degrés d'intensité léger à modéré ». Plusieurs médicaments, dont les formes pharmaceutiques varient selon les segments du côlon à traiter, sont inscrits sur les listes pour le même usage. Il y a d'abord les médicaments par voie orale qui agissent sur le côlon entier, soit l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) (Asacol^{MC}, Mesasal^{MC}, Mezavant^{MC}, Pentasa^{MC} et Teva 5-ASA^{MC}), l'olsalazine (Dipentum^{MC}) et la sulfasalazine (Salazopyrin^{MC}, Salazopyrin EN-tabs^{MC} et versions génériques). Plusieurs d'entre eux sont aussi disponibles en suppositoires ou en lavement dont l'action est confinée au côlon gauche et au rectum; précisons qu'ils peuvent être associés aux formulations orales. De plus, l'hydrocortisone en lavement (Cortenema^{MC}) et les corticostéroïdes systémiques standards, telle la prednisone, peuvent être utilisés dans certaines situations. Il s'agit de la première évaluation de Cortiment^{MC} par l'INESSS pour le traitement de la colite ulcéreuse.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études CORE I (Sandborn 2012) et CORE II (Travis 2013) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Par ailleurs, l'abrégé de publication sur l'étude CONTRIBUTE (Rubin 2015) a été examiné.

Les deux études CORE sont multicentriques, à répartition aléatoire, contrôlées par placebo, à double insu et d'une durée de 8 semaines. Elles visent à comparer l'efficacité et l'innocuité de Cortiment^{MC} à celles d'un placebo pour induire la rémission chez des adultes atteints de colite

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 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).

ulcéreuse depuis au moins 6 mois. La maladie devait être active et d'intensité légère à modérée définie par un score variant de 4 points à 10 points à l'*Ulcerative Colitis Disease Activity Index* (UCDAI). Cette échelle considère 3 éléments cliniques (la fréquence des selles, la rectorragie et l'appréciation globale du médecin) et une observation endoscopique de l'apparence de la muqueuse, chacun noté de 0 (normal) à 3 (grave) pour un score maximal de 12 points. Les patients atteints d'une proctite limitée au côlon distal ont été exclus. Les participants ont été répartis en trois groupes pour recevoir quotidiennement un comprimé de placebo ou de Cortiment^{MC} dosé à 6 mg ou à 9 mg. Chacune des études a inclus un groupe contrôle qui a reçu quotidiennement par voie orale, soit 2,4 g de mésalamine aussi connue sous le nom de 5-ASA (CORE I), soit 9 mg d'une autre formulation de budésonide (Entocort EC^{MC}) (CORE II). Précisons que ces études n'ont pas été conçues pour démontrer une différence statistiquement significative entre Cortiment^{MC} et ces deux produits. L'usage concomitant de tout autre médicament pour le traitement de la colite ulcéreuse était interdit. Le paramètre d'évaluation principal est l'atteinte à la semaine 8 de la rémission complète. Celle-ci est définie par 1) l'obtention d'un score total à l'UCDAI d'au plus 1 point, sans aucune friabilité de la muqueuse à l'endoscopie et avec un sous-score de 0 pour la fréquence des selles et la rectorragie; et par 2) une réduction d'au moins 1 point du score basé sur l'endoscopie seulement. Le paramètre principal et deux paramètres secondaires d'efficacité ont été analysés selon une approche séquentielle hiérarchique. Les autres paramètres ont fait l'objet d'une analyse statistique exploratoire. Les principaux résultats de ces études sont présentés dans le tableau qui suit. Cependant, ceux relatifs à Entocort EC^{MC} n'ont pas été retenus, car ce produit n'est pas approuvé au Canada pour le traitement de la colite ulcéreuse. Il en est de même pour les résultats obtenus avec la dose de 6 mg de Cortiment^{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 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).

Principaux résultats des études CORE I (Sandborn 2012) et CORE II (Travis 2012)

Paramètre d'efficacité ^a	CORE I			CORE II	
	Cortiment ^{MC} 9 mg n = 123	Placebo n = 121	Mésalamine 2,4 g n = 124	Cortiment ^{MC} 9 mg n = 109	Placebo n = 89
Semaine 8					
Rémission ^b	17,9 %	7,4 %	12,1 %	17,4 %	4,5 %
Différence ou RC ^c valeur p ou (IC95 %)	10,4 % p = 0,0143 ⁱ	–	4,7 % p = 0,2200 ⁱ	4,49 (1,47 à 13,72)	–
Amélioration clinique ^d	33,3 %	24,8 %	33,9 %	42,2 %	33,7 %
Différence ou RC ^c valeur p ou (IC95 %)	8,5 % p = 0,142	–	9,1 % p = 0,1189	1,44 (0,8 à 2,57)	–
Amélioration endoscopique ^e	41,5 %	33,1 %	33,1 %	42,2 %	31,5 %
Différence ou RC ^c (IC95 %)	8,4 % ^f	–	0 % ^f	1,59 (0,88 à 2,86) ^g	–
Disparition des symptômes ^h	28,5 %	16,5 %	25 %	23,9 %	11,2 %
Différence ou RC ^c valeur p ou (IC95 %)	11,9 % p = 0,0258 ⁱ	–	8,5 % p = 0,1025 ⁱ	2,47 (1,12 à 5,46) ⁱ	–

- a Les résultats ont été analysés sur une population en intention de traiter modifiée. Ainsi ont été exclus les patients recrutés dont le diagnostic s'est révélé *a posteriori* non fondé histologiquement et ceux à qui a été attribuée une violation majeure du protocole. Pour les groupes ciblés dans ce tableau, cela représente 14 personnes dans l'étude CORE I et 57 dans l'étude CORE II.
- b Proportion de patients présentant une rémission complète définie par 1) l'obtention d'un score total à l'*Ulcerative Colitis Disease Activity Index* (UCDAI) d'au plus 1 point, sans aucune friabilité de la muqueuse à l'endoscopie et avec un sous-score de 0 pour la fréquence des selles et la rectorragie; et par 2) une réduction d'au moins 1 point du score basé sur l'endoscopie seulement.
- c La comparaison par rapport au placebo est exprimée sous forme de différence absolue (%) ou de rapport de cotes (RC, *odds ratio*), avec leur valeur p ou leur intervalle de confiance à 95 % (IC95 %), le cas échéant.
- d Proportion de patients présentant une amélioration clinique définie par une réduction d'au moins 3 points du score total à l'UCDAI.
- e Proportion de patients présentant une amélioration endoscopique définie par une réduction d'au moins 1 point du sous-score de la composante Apparence de la muqueuse évaluée avec l'UCDAI.
- f En raison de l'analyse statistique fondée sur une approche séquentielle hiérarchique, l'analyse statistique sur ce paramètre n'a pas été réalisée, car le résultat précédent s'est avéré non statistiquement significatif.
- g En raison de l'analyse statistique fondée sur une approche séquentielle hiérarchique, l'analyse statistique sur ce paramètre est de nature exploratoire.
- h Proportion de patients présentant une disparition des symptômes définie par l'obtention d'un sous-score de 0 pour les composantes Rectorragie et Fréquence des selles évaluées avec l'UCDAI.
- i L'analyse statistique est de nature exploratoire.

Les principaux éléments clés identifiés lors de l'analyse des deux études sont les suivants :

- L'usage de l'UCDAI comme outil de mesure est jugé approprié, car les recommandations sur la conduite des études concernant les traitements de la colite ulcéreuse le proposent. Par ailleurs, la nature des paramètres choisis évalue convenablement la réponse au traitement sous différents angles.
- Même si les études ont pour objectif de caractériser la réponse à un traitement d'induction, l'atteinte à la semaine 8 d'une rémission complète ne correspond pas à ce qui est attendu à si court terme en pratique clinique. Par conséquent, leur validité externe s'en trouve affaiblie. En matière de suivi d'un traitement, l'évaluation optimale de la rémission complète devrait plutôt avoir lieu au moins 3 à 4 mois après son début. L'intérêt clinique prépondérant à la semaine 8 serait plutôt la disparition 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 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).

- La validité externe de ces études est également amoindrie du fait qu'en pratique clinique, les corticostéroïdes oraux s'ajoutent aux formulations orales de 5-ASA lorsqu'elles ne procurent pas un contrôle satisfaisant des symptômes, comme traitement d'induction en cas d'atteinte légère à modérée. Le devis des études CORE n'est donc pas cohérent avec cette approche.

Les résultats indiquent que Cortiment^{MC} serait plus efficace que le placebo pour induire une rémission complète après 8 semaines de traitement. Toutefois, l'INESSS est préoccupé par l'obtention, dans l'étude CORE I, d'une différence absolue statistiquement significative entre ces groupes, alors que les intervalles de confiance de leurs résultats respectifs se chevauchent. De fait, la proportion de répondants avec Cortiment^{MC} est de 17,9 % (IC95 % : 11,1 % à 24,7 %) et de 7,4 % (IC95 % : 2,8 % à 12,1 %) avec le placebo. Quoi qu'il en soit, l'ampleur de l'effet incrémental de Cortiment^{MC} est jugée plutôt faible. Cela peut être tributaire des exigences élevées du paramètre principal pour une durée de traitement aussi brève que 8 semaines. Par ailleurs, ni Cortiment^{MC} ni la mésalamine ne se sont distingués du placebo concernant l'amélioration clinique et l'amélioration endoscopique. L'absence de différence entre Cortiment^{MC} et le placebo sur l'amélioration clinique est plutôt décevante. Quant à la disparition des symptômes, elle est survenue davantage avec Cortiment^{MC} qu'avec le placebo dans les deux études. Toutefois, ce résultat doit être interprété avec prudence puisque l'analyse statistique sur ce paramètre était exploratoire. Bien que l'étude CORE I n'ait pas été conçue pour comparer Cortiment^{MC} à la mésalamine, certains pourraient croire que Cortiment^{MC} serait le plus efficace des deux, puisque la mésalamine ne s'est pas différenciée du placebo. Or, il convient de préciser que la dose administrée de mésalamine ne correspondait pas à la dose maximale approuvée par Santé Canada. En outre, environ 60 % des participants à l'étude avaient déjà été traités avec la mésalamine. De plus, sa prise devait être cessée au moins deux jours avant la répartition aléatoire quand le traitement était en cours à ce moment. Ces éléments laissent supposer que la maladie était toujours active avec cet agent chez certaines personnes et que la dose administrée était peut-être insuffisante pour celles-ci. Ainsi, la performance de la mésalamine a pu en être affectée.

Innocuité

Dans les deux études CORE, environ 55 % à 60 % des sujets de chaque groupe ont présenté un effet indésirable, à l'exception de ceux recevant le placebo dans l'étude CORE II, qui en ont éprouvé dans une proportion moindre (44,2 %). L'examen des proportions de patients de chaque groupe dans les deux études, en fonction de la gravité des effets indésirables, ne dénote aucune différence cliniquement majeure. Une rechute de la colite ulcéreuse et les maux de tête sont les effets indésirables répertoriés le plus souvent. Ainsi, dans CORE I et CORE II, la rechute est survenue respectivement chez 11 % et 15,6 % des personnes traitées avec Cortiment^{MC}, chez 16,3 % et 11,6 % de celles traitées avec le placebo, et enfin chez 10,2 % de celles traitées avec la mésalamine. En respectant le même ordre, 6,3 % et 16,4 % des personnes traitées avec Cortiment^{MC} ont souffert de maux de tête, par rapport à 14,7 % et 6,2 % de celles ayant reçu le placebo.

L'étude CONTRIBUTE a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de Cortiment^{MC} à celles d'un placebo, comme traitement d'induction de la rémission de la colite ulcéreuse d'intensité légère à modérée. La maladie devait être active malgré un traitement de 5-ASA à dose thérapeutique. En sus de leur traitement avec le 5-ASA, les groupes ont reçu Cortiment^{MC} ou le placebo. De prime abord, la validité externe de cette étude semble meilleure que celle 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 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).

essais CORE quant à la séquence des traitements. Les résultats, soumis sous forme d'abrégé, sont toutefois trop fragmentaires pour en faire une appréciation de qualité.

Les effets potentiels des glucocorticoïdes ont également été évalués (changement de l'humeur ou du sommeil, acné, visage lunaire, rétention liquidienne, hirsutisme, stries rouges, rougeur du visage). On n'a cependant signalé aucune différence significative entre les groupes de traitement relativement à ces manifestations. Des baisses des taux matinaux de cortisol plasmatique ont été rapportées avec Cortiment^{MC}, toutefois, les valeurs moyennes durant les études sont demeurées dans les limites normales chez tous les groupes. L'importance clinique de cette constatation n'est pas bien établie, étant donné la similarité des effets indésirables, dans l'ensemble des groupes, associés ou non aux glucocorticoïdes. Ces constats sont possiblement liés au fait que le budésonide est sujet à un métabolisme de premier passage hépatique de l'ordre de 80 % à 90 % et que ses deux métabolites principaux ont une activité glucocorticoïde négligeable.

Besoin de santé

Selon l'avis d'experts québécois et les lignes directrices publiées par Bressler (2015), les formulations orales et rectales de 5-ASA sont actuellement considérées comme les traitements de choix de première intention de la colite ulcéreuse en cas d'atteinte légère à modérée, que ce soit pour l'induction ou le maintien de la rémission complète. Selon la localisation de l'atteinte, on optera pour l'une ou l'autre de ces voies d'administration, ou les deux. Si le traitement d'induction ne procure pas les bénéfices cliniques visés, l'ajout de corticostéroïdes est préconisé, sous forme orale ou rectale selon la localisation de l'atteinte. Les effets indésirables associés à l'usage des corticostéroïdes systémiques standards sont nombreux et plusieurs sont graves. Selon différentes sources, jusqu'à 50 % des patients présenteraient à court terme des effets indésirables comme de l'acné, de l'œdème, des troubles de l'humeur et du sommeil, de la dyspepsie ou une intolérance au glucose. À plus long terme ou lors de traitements répétitifs, l'usage de ces médicaments est associé, entre autres, à un faciès lunaire, une sensibilité aux infections, ainsi qu'à la survenue d'hypertension, d'hirsutisme, d'ostéoporose ou de diabète sucré. Certains patients peuvent être réticents à les prendre en raison des désagréments qu'ils ont déjà éprouvés avec ceux-ci. Voilà pourquoi l'arrivée de corticostéroïdes oraux, présentant un meilleur profil d'innocuité et une tolérabilité accrue, serait bienvenue dans l'arsenal thérapeutique. Bien que les effets délétères associés aux corticostéroïdes aient été peu fréquents avec Cortiment^{MC}, les résultats des études CORE sont insuffisants pour déterminer s'il comble vraiment le besoin de santé identifié, en raison des différentes lacunes soulevées précédemment.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Cortiment^{MC} ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement d'induction de la rémission complète de la colite ulcéreuse d'intensité légère à modérée.

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

Motifs de la position unanime

- L'ampleur de la différence d'efficacité à la semaine 8 par rapport au placebo, 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 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).

faveur de Cortiment^{MC}, est jugée plutôt faible en ce qui concerne la rémission complète.

- La validité externe des études CORE I et CORE II est amoindrie. De fait, la rémission complète n'est pas l'objectif principal à atteindre, en pratique clinique, après un traitement aussi court que 8 semaines. En outre, les corticostéroïdes sont usuellement préconisés en association avec le 5-ASA, lorsqu'un traitement avec ce dernier n'a pas procuré un contrôle optimal de la maladie.
- À la semaine 8, il est raisonnable de s'attendre à des bénéfices cliniques. Toutefois, Cortiment^{MC} ne s'est pas démarqué du placebo quant à l'atteinte d'une amélioration clinique.
- Même si les effets délétères associés aux corticostéroïdes ont été peu fréquents avec Cortiment^{MC}, les bénéfices cliniques observés dans les études CORE sont insuffisants pour déterminer s'il comble vraiment le besoin de santé chez les personnes souffrant de colite ulcéreuse légère à modérée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et coll.** Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015;148(5):1035-58.
- **Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WG, et coll.** Budesonide MMX® 9 mg for inducing remission in patients with, mild-to-moderate ulcerative colitis not adequately controlled with oral 5-ASAs. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015;9(Suppl 1):S7 [abstract OP011].
- **Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G, et coll.** Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(5):409-18
- **Travis SP, Danese S, Kupcinskis L, et coll.** Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 2014;63(3):433-41.

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 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).

COSENTYX^{MC} – Traitement de l'arthrite psoriasique

Février 2017

Marque de commerce : Cosentyx

Dénomination commune : Sécukinumab

Fabricant : Novartis

Forme : Solution pour injection sous-cutanée

Teneur : 150 mg/ml (1 ml)

Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication à Cosentyx^{MC}, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'arthrite psoriasique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le sécukinumab est un modificateur de la réponse biologique de la famille des anticorps monoclonaux (anti-interleukine-17A) IgG1k entièrement humain. Il se lie sélectivement à la cytokine pro-inflammatoire interleukine-17A (IL-17A) et inhibe ainsi son interaction avec le récepteur IL-17, exprimé entre autres sur les synoviocytes. Il est notamment indiqué en association ou non avec le méthotrexate (MTX) « pour le traitement des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique évolutif ayant répondu de manière insatisfaisante à un traitement antérieur par des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) ». Il est déjà inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques, à certaines conditions. D'autres agents biologiques figurent sur celles-ci pour le traitement de l'arthrite psoriasique, selon différentes exigences : l'adalimumab (Humira^{MC}), le certolizumab (Cimzia^{MC}), l'étanercept (Enbrel^{MC}), le golimumab (Simponi^{MC}), l'infliximab (Remicade^{MC} et Inflectra^{MC}) et l'ustekinumab (Stelara^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Cosentyx^{MC} par l'INESSS pour le traitement de l'arthrite psoriasique.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi la documentation soumise, seule l'étude FUTURE 2 (McInnes 2015) a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Ainsi, l'étude FUTURE 1 (Mease 2015) n'a pas été sélectionnée, car les régimes posologiques du sécukinumab évalués ne sont pas approuvés par Santé Canada.

D'une durée de 5 ans, FUTURE 2 est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et à double insu. Il compare l'efficacité et l'innocuité du sécukinumab à celles d'un placebo chez 397 adultes atteints d'arthrite psoriasique active depuis au moins 6 mois. De fait, ils devaient notamment présenter au moins 3 articulations enflées et au moins 3 articulations sensibles. En outre, l'activité devait persister en dépit d'un traitement adéquat par des ARMM

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 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).

standards, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α). La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de l'usage, antérieur ou non, de ces agents biologiques dont le nombre ne pouvait excéder trois. Répartis en 4 groupes, les participants ont reçu par voie sous-cutanée le placebo ou le sécukinumab aux doses de 75 mg, 150 mg ou 300 mg, aux semaines 0, 1, 2, 3, 4, ainsi que toutes les 4 semaines par la suite. La prise concomitante de MTX était permise à certaines conditions. À la semaine 16, les sujets prenant le placebo et qui n'ont pas obtenu une réduction d'au moins 20 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses pouvaient recevoir le traitement actif. Ainsi, ils ont reçu le sécukinumab à la dose de 150 mg ou de 300 mg, après répartition aléatoire. En revanche, les répondants ont commencé le sécukinumab aux mêmes doses seulement à partir de la semaine 24. Le paramètre d'évaluation principal est l'atteinte de la réponse ACR20, critère composite de l'American College of Rheumatology, qui signifie l'amélioration de 20 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses, accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués. Précisons que les paramètres secondaires d'efficacité ont été analysés selon une approche statistique séquentielle hiérarchique. Les principaux résultats d'efficacité observés à la semaine 24 sont présentés dans le tableau suivant, en excluant ceux de la dose de 75 mg qui n'est pas approuvée par Santé Canada.

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 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).

Principaux résultats de l'étude FUTURE 2 (McInnes 2015)

Paramètre d'efficacité ^a	Sécukinumab 150 mg RC ^b ou différence ^c (IC95 % ou valeur p) n = 100	Sécukinumab 300 mg RC ^b ou différence ^c (IC95 % ou valeur p) n = 100	Placebo n = 98
Comparaison avec le placebo Semaine 24			
Proportion de patients qui ont atteint une réponse ACR20 ^d	51 % 6,52 ^b (3,25 à 13,08)	54 % 6,8 ^b (3,42 à 13,56)	15 %
Proportion de patients qui ont atteint une réponse PASI75 ^e	48 % 5,7 ^b (2,12 à 15,34)	63 % 9,48 ^b (3,33 à 27)	16 %
Variation moyenne du score HAQ-DI ^f par rapport à sa valeur de base	-0,48 -0,17 ^c (p = 0,0555)	-0,56 -0,25 ^c (p = 0,004)	-0,31
Proportion de patients qui ont atteint une réponse ACR50 ^d	35 % 7,54 ^b (3,11 à 18,25) ^g	35 % 7,15 ^b (2,97 à 17,22)	7 %

a L'analyse statistique est basée sur la population en intention de traiter. La méthode d'imputation des non-répondants a été utilisée pour les paramètres binaires. Ainsi, les patients n'ayant pas atteint la réponse attendue à la semaine 16 sont considérés comme des non-répondants à la semaine 24.

b La comparaison des résultats est exprimée sous forme de rapport de cotes (RC, *odds ratio*).

c La comparaison des résultats est exprimée sous la forme de différence absolue.

d Les réponses modifiées ACR20 et ACR50 sont des critères composites de l'American College of Rheumatology. La modification de ces paramètres consiste en l'ajout, aux articulations usuellement évaluées, des articulations carpométacarpiennes et interphalangiennes distales des orteils qui peuvent être atteintes par l'arthrite psoriasique. Les réponses signifient une amélioration d'au moins 20 % et d'au moins 50 % des décomptes des articulations enflées et douloureuses accompagnée d'une telle amélioration dans 3 des 5 autres domaines évalués.

e Le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions de psoriasis et de la surface corporelle atteinte dont le score varie de 0 à 72. La réponse PASI75 correspond à une amélioration d'au moins 75 % de ce score. Ce paramètre a été évalué seulement chez les patients avec une atteinte d'au moins 3 % de leur surface corporelle.

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

g Lors de l'analyse statistique séquentielle, un résultat non statistiquement significatif a été obtenu avant l'analyse de ce paramètre. Ainsi, ce résultat provient d'une analyse exploratoire et il est donc de nature descriptive seulement.

IC95 % Intervalle de confiance à 95 %

L'étude FUTURE 2 est jugée de bonne qualité méthodologique. Son devis ressemble à celui des récents essais relatifs aux agents biologiques pour le traitement de l'arthrite psoriasique. Par ailleurs, 41 % à 58 % des sujets, selon le groupe, avaient concomitamment des manifestations cutanées de la maladie sur au moins 3 % de la surface corporelle. De plus, la population présentait une atteinte modérée à grave, compatible avec l'usage d'un agent biologique.

Effet sur la symptomatologie à court terme

À la semaine 24, les résultats indiquent que l'effet du sécukinumab sur la symptomatologie, mesuré par la réponse ACR20, est supérieur statistiquement et cliniquement à celui du placebo, quelle que soit la dose. Cependant, on ne peut conclure à la supériorité de la dose de 150 mg quant à l'atteinte de la réponse ACR50, objectif davantage recherché en pratique clinique. De fait, lors de l'analyse statistique selon une approche séquentielle hiérarchique, la réponse ACR50 obtenue avec cette dose a été évaluée après le dernier paramètre pour lequel un résultat statistiquement significatif a été obtenu. En contrepartie, la dose de 300 mg s'est distinguée du placebo pour atteindre la réponse ACR50. On constate par ailleurs que les deux doses sont efficaces pour soigner la composante cutanée de la maladie, évaluée avec le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour comparer

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 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).

ces doses entre elles, on remarque que l'ampleur de l'effet différentiel de la dose de 150 mg, par rapport au placebo, est plus faible que celle obtenue avec la dose de 300 mg. Ainsi, en cas de coexistence d'arthrite psoriasique et de psoriasis en plaques, d'intensité modérée à grave, l'usage de la dose de 300 mg semblerait plus approprié pour le soulagement de leurs symptômes. Celle-ci est d'ailleurs la seule approuvée par Santé Canada pour le traitement du psoriasis en plaques.

Une analyse exploratoire prédéterminée de sous-groupes a été réalisée dans le but de comparer l'efficacité à court terme du sécukinumab à celle du placebo, en fonction des antécédents de prise ou non d'anti-TNF α . Précisons que 33 % à 37 % des participants, selon le groupe, avaient déjà présenté un échec thérapeutique à au moins un de ces agents. Il s'agit d'une proportion non négligeable de patients présentant une maladie plus résistante aux traitements. Les résultats indiquent la supériorité du sécukinumab aux doses de 150 mg et de 300 mg, comparativement au placebo, pour atteindre les réponses ACR20, ACR50 et PASI75 (amélioration d'au moins 75 % du score au PASI) chez les patients naïfs. Par contre, seule la dose de 300 mg s'est distinguée du placebo chez ceux antérieurement traités avec un anti-TNF α sur ces paramètres d'évaluation. Les résultats portent donc à croire que les personnes dont la maladie a été traitée sans succès par un anti-TNF α auraient besoin de la dose la plus élevée de sécukinumab. Cependant, l'interprétation de ces résultats doit tenir compte du niveau de preuve non optimal de cette analyse, vu que le calcul de la puissance statistique de l'étude ne la prévoyait pas et qu'aucun ajustement statistique n'a été réalisé pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons.

Effet sur l'état fonctionnel

Relativement à l'effet sur l'état fonctionnel à la semaine 24, seule la dose de 300 mg s'est avérée supérieure au placebo avec une différence absolue entre les groupes de -0,25 point, résultant de la comparaison de leur variation respective du *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) par rapport à leur valeur initiale. Cependant, cette supériorité statistique ne se traduit pas par une supériorité clinique, car la différence observée n'atteint pas la valeur de la variation minimale jugée cliniquement significative de -0,3 point. Par conséquent, un effet incrémental du sécukinumab sur l'amélioration de l'état fonctionnel, par rapport au placebo, n'est pas clairement démontré, quelle que soit la dose. La performance de la dose de 150 mg est plutôt décevante sur ce paramètre, d'autant plus qu'elle est celle approuvée par Santé Canada pour traiter la majorité des personnes atteintes d'arthrite psoriasique réfractaire à un traitement avec un ARMM.

Maintien de l'effet

Selon une analyse conservatrice des données d'efficacité du sécukinumab à la semaine 52 (méthode d'imputation des non-répondants) chez le groupe de patients ayant toujours reçu le sécukinumab, le maintien de son effet est jugé vraisemblable au regard des réponses ACR20 et ACR50, et ce, avec les deux doses. Les résultats sont donc considérés comme satisfaisants.

Effet sur les dommages structuraux

Contrairement aux études pivots portant sur d'autres agents biologiques indiqués pour le traitement de l'arthrite psoriasique, l'évaluation de l'effet sur les dommages structuraux n'était pas prévue dans le protocole de l'étude FUTURE 2. L'INESSS estime qu'il est essentiel d'avoir des données à ce sujet pour le sécukinumab, et ce, au régime posologique approuvé au Canada, car les dommages structuraux sont prédicteurs d'un handicap irréversible à long

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 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).

terme. Ce besoin est accru du fait que le sécukinumab possède un nouveau mécanisme d'action.

Innocuité

À la semaine 16, la proportion de patients ayant éprouvé des effets indésirables avec les doses de 150 mg et 300 mg de sécukinumab ou le placebo se ressemble, soit environ 57 %. La similarité persiste lorsque l'on analyse les effets indésirables individuellement.

Selon les données recueillies chez les personnes ayant reçu au moins une dose de 150 mg (n = 143) ou de 300 mg (n = 145) de sécukinumab durant les 52 semaines d'observation, la nasopharyngite et les infections des voies respiratoires supérieures sont les effets indésirables les plus souvent rapportés, avec une fréquence approximative de 18 % et 13 % respectivement, et ce, avec chacune des doses. Une candidiase non systémique est survenue chez 5 sujets et n'a pas nécessité l'arrêt du traitement. Aucun participant n'a souffert de maladie de Crohn. Par contre, deux cas de colite ulcéreuse ont été signalés. Bref, le profil de tolérance du sécukinumab dans l'étude FUTURE 2 s'apparente à celui observé dans les études relatives à son usage dans le traitement du psoriasis en plaques ou de la spondylite ankylosante. De plus, il ne semble pas y avoir de différence majeure entre les deux doses quant à l'incidence des différents effets indésirables.

Besoin de santé

Les anti-TNF α sont très efficaces comme traitement de deuxième intention de l'arthrite psoriasique après les ARMM standards. Leur effet bénéfique sur les symptômes, l'état fonctionnel et la prévention des dommages structuraux est clairement établi. Néanmoins, des facteurs cliniques peuvent empêcher leur utilisation, telle la présence d'une contre-indication, d'une intolérance, d'un échec primaire à ceux-ci ou d'une perte d'efficacité après notamment des changements successifs d'agents. Dans ces circonstances, l'ustekinumab, inscrit aux listes, est une option possible en raison de son mécanisme d'action différent. Compte tenu de la chronicité et de l'évolution de l'arthrite psoriasique, son traitement s'échelonne sur plusieurs années, de sorte que les patients sont susceptibles d'être éventuellement confrontés, entre autres, à un contrôle non optimal de la maladie. L'arrivée de nouveaux médicaments ayant des mécanismes d'action différents de ceux des agents biologiques précités est donc souhaitable. Vu l'absence d'évaluation de certains paramètres d'efficacité dans l'étude FUTURE 2 et les résultats décevants constatés pour d'autres, l'INESSS n'est pas en mesure de conclure que le sécukinumab comblerait le besoin de santé identifié.

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 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).

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 sécukinumab ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'arthrite psoriasique, d'intensité modérée à grave, dont l'activité persiste en dépit d'un traitement adéquat par des ARMM standards ou biologiques.

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

Motifs de la position unanime

- Le sécukinumab, aux doses de 150 mg ou 300 mg, est plus efficace que le placebo à court terme pour atteindre la réponse ACR20. De plus, les données portant sur le maintien de cette réponse jusqu'à la semaine 52 sont jugées satisfaisantes.
- Seule la dose de 300 mg a démontré une supériorité, par rapport au placebo, pour atteindre à court terme une réponse ACR50, considérée comme plus cliniquement pertinente. Son maintien jusqu'à la semaine 52 est jugé satisfaisant.
- Un effet incrémental du sécukinumab sur l'amélioration de l'état fonctionnel, qui serait à la fois statistiquement et cliniquement significatif par rapport au placebo, n'a pas été clairement démontré avec les 2 doses de sécukinumab.
- L'évaluation, jugée importante par l'INESSS, de l'effet du sécukinumab sur l'évolution des dommages structuraux détectés à la radiographie n'a pas été réalisée.
- Selon les résultats d'efficacité disponibles, il n'est pas clairement démontré que le sécukinumab comblerait le besoin de santé identifié, particulièrement lorsque les autres agents biologiques indiqués pour traiter l'arthrite psoriasique modérée à grave ne peuvent être utilisés pour différentes raisons.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et coll.** Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis(FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015;386(9999):1137-46.

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 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).

COSENTYX^{MC} – Traitement de la spondylite ankylosante

Février 2017

Marque de commerce : Cosentyx

Dénomination commune : Sécukinumab

Fabricant : Novartis

Forme : Solution pour injection sous-cutanée

Teneur : 150 mg/ml (1 ml)

Avis de refus d'ajout d'une indication aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication à Cosentyx^{MC} pour le traitement de la spondylite ankylosante, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le sécukinumab est un modificateur de la réponse biologique de la famille des anticorps monoclonaux (anti-interleukine-17A) IgG1k entièrement humain. Il se lie sélectivement à la cytokine pro-inflammatoire interleukine-17A (IL-17A) et inhibe ainsi son interaction avec le récepteur IL-17, exprimé notamment sur les synoviocytes. Entre autres, il est notamment indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante au traitement standard ». Il est déjà inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques, à certaines conditions. D'autres agents biologiques figurent sur celles-ci pour le traitement de la spondylite ankylosante à titre de médicaments d'exception, soit les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α) suivants : l'adalimumab (Humira^{MC}), le certolizumab (Cimzia^{MC}), l'étanercept (Enbrel^{MC}), le golimumab (Simponi^{MC}) et l'infliximab (Remicade^{MC} et Inflectra^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Cosentyx^{MC} par l'INESSS pour le traitement de la spondylite ankylosante.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi la documentation examinée, les publications de Baeten (2015) et Sieper (2016) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

La publication de Baeten rapporte à la fois les résultats à un an des études MEASURE 1 et MEASURE 2. Cependant, l'essai MEASURE 1 n'a pas été sélectionné pour documenter la valeur thérapeutique, car les régimes posologiques du sécukinumab étudiés ne sont pas approuvés par Santé Canada pour l'indication demandée.

D'une durée de 5 ans, MEASURE 2 est un essai de phase III multicentrique, contrôlé par placebo, mené à double insu chez 219 adultes atteints de spondylite ankylosante documentée

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 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).
--

par radiographie, répartis aléatoirement en 3 groupes. L'objectif de l'étude était de comparer l'efficacité et l'innocuité du sécukinumab à celles d'un placebo pour le traitement de la spondylite ankylosante évolutive, définie par un score au questionnaire *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) égal ou supérieur à 4 points sur 10 et un score d'évaluation de la douleur spinale d'au moins 4 cm sur une échelle visuelle analogue de 10 cm, et ce, en dépit de traitements à des doses maximales tolérées d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). La prise antérieure d'antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) ou d'un seul anti-TNF α était permise à certaines conditions. De plus, la sulfasalazine, le méthotrexate, des AINS ou un corticostéroïde par voie orale pouvaient être poursuivis à doses stables durant l'étude. Les participants ont reçu, par voie sous-cutanée, un placebo ou le sécukinumab selon deux régimes posologiques qui se composaient d'une dose de 75 mg ou de 150 mg aux semaines 0, 1, 2 et 3, puis d'une dose d'entretien de 75 mg ou 150 mg toutes les 4 semaines à partir de la semaine 4. À la semaine 16, tous les patients ayant reçu le placebo ont été répartis aléatoirement pour recevoir le sécukinumab aux doses de 75 mg ou 150 mg. Le paramètre d'évaluation principal est l'atteinte de la réponse ASAS20, critère composite de l'Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS), à la semaine 16. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés, selon l'analyse en intention de traiter, dans le tableau ci-dessous avec la dose de 150 mg, la seule approuvée par Santé Canada.

Principaux résultats de l'étude MEASURE 2 (Baeten 2015)

Paramètre d'évaluation ^a	Sécukinumab 150 mg n = 72	Placebo n = 74	Valeur p
Réponse ASAS20 ^b			
Semaine 16	61 %	28 %	p < 0,001
Semaine 52	63 %	s.o.	s.o.
Réponse ASAS40 ^c			
Semaine 16	36 %	11 %	p < 0,001
Semaine 52	49 %	s.o.	s.o.
Variation moyenne du score BASDAI par rapport à la valeur initiale ^d			
Semaine 16	-2,19	-0,85	p < 0,001
Semaine 52	-2,85	s.o.	s.o.
Réponse ASAS5/6 ^e			
Semaine 16	43 %	8 %	p < 0,001
Semaine 52	53 %	s.o.	s.o.

a Les résultats sont exprimés en proportion de patients pour tous les paramètres, à l'exception de la variation du score au questionnaire *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI). L'analyse en intention de traiter, avec méthode d'imputation des non-répondants, a été utilisée.

b La réponse ASAS20, critère composite de l'Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS), correspond à une amélioration absolue d'au moins 1 unité sur une échelle de 10 et de 20 % ou plus dans au moins 3 des 4 domaines évalués, sans une détérioration de 20 % ou plus dans le domaine résiduel.

c La réponse ASAS40 correspond à une amélioration absolue d'au moins 2 unités sur une échelle de 10 et de 40 % ou plus dans au moins 3 des 4 domaines évalués, sans détérioration dans le domaine résiduel.

d Le BASDAI est un questionnaire qui permet d'évaluer l'activité de la maladie. Le score varie de 0 à 10 points, 10 reflétant l'activité maximale.

e La réponse ASAS5/6 correspond à une amélioration minimale de 20 % dans au moins 5 des 6 domaines du critère composite de l'ASAS, sans une détérioration dans le sixième.

s.o. Sans objet

La méthodologie de cet essai est jugée adéquate. Elle suit les standards établis par l'ASAS. Son devis ressemble à celui d'autres études portant sur des anti-TNF α dans le traitement 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 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).

spondylite ankylosante. Par ailleurs, sa validité externe est considérée comme bonne. En effet, les caractéristiques de base des participants correspondent à celles de la population québécoise à qui s'adresserait un traitement comme le sécukinumab. Les paramètres cliniques d'évaluation choisis sont pertinents. De fait, ils évaluent convenablement les symptômes et l'activité de la maladie. Contrairement aux études portant sur les anti-TNF α dans le traitement de la spondylite ankylosante, l'évaluation de l'effet du sécukinumab sur l'état fonctionnel avec le *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) n'est pas un des paramètres secondaires prévus dans le protocole. Quoique la composante BASFI fasse partie des domaines évalués avec les paramètres composites ASAS20, ASAS40 et ASAS5/6, il persiste une incertitude quant aux bienfaits attendus du traitement sur l'état fonctionnel. C'est pourquoi l'INESSS estime que l'évaluation individuelle de l'état fonctionnel avec le BASFI est requise aux fins de l'évaluation de la valeur thérapeutique.

À la semaine 16, les résultats indiquent que le sécukinumab est supérieur cliniquement et statistiquement au placebo pour le soulagement des symptômes selon les réponses ASAS20, ASAS40 et ASAS5/6. En ce qui a trait à l'effet sur l'activité de la maladie évaluée par la variation moyenne du score au BASDAI, par rapport à sa valeur initiale, l'ampleur de la différence entre les groupes en faveur du sécukinumab (-1,34) n'est pas jugée suffisamment importante d'un point de vue clinique, dans le contexte de l'évaluation d'un agent biologique. Bien que certaines références scientifiques rapportent qu'une variation de 1 point est considérée comme cliniquement significative, l'ASAS (van der Heijde 2011) est plutôt d'avis qu'une baisse de 2 points ou plus serait la cible à atteindre après au moins 12 semaines de traitement avec un anti-TNF α . Enfin, l'atteinte de la réponse BASDAI50, signifiant une amélioration de 50 % du score, n'était pas prévue dans le protocole. Cette donnée aurait peut-être pu permettre de mieux apprécier la puissance du médicament à réduire l'activité de la maladie.

Selon une analyse conservatrice des données d'efficacité du sécukinumab à la semaine 52 (méthode d'imputation des non-répondants) chez le groupe de patients ayant toujours reçu le sécukinumab, le maintien de son effet est jugé vraisemblable. Les résultats sont donc considérés comme satisfaisants.

La publication de Sieper fait état d'une analyse prédéterminée de sous-groupes de l'étude MEASURE 2 visant à évaluer l'efficacité du sécukinumab par rapport à celle du placebo, en fonction des antécédents de prise ou non d'anti-TNF α . Précisons que la répartition aléatoire a tenu compte de ce facteur et qu'environ 40 % des participants avaient déjà reçu un tel traitement. Les résultats indiquent la supériorité du sécukinumab comparativement au placebo dans l'atteinte de la réponse ASAS20, que les sujets aient déjà été traités ou non avec un anti-TNF α . En effet, un bénéfice absolu de 37,1 % et de 25,9 % est observé chez les sous-groupes naïf et non naïf, respectivement. On note donc une tendance à une moins bonne réponse après un traitement avec un anti-TNF α , ce qui pourrait signifier une plus grande résistance aux agents biologiques dans un tel cas. Ce constat est cohérent avec les résultats des études observationnelles de suivi après un premier traitement avec un agent biologique, dans diverses maladies rhumatismales. L'interprétation de ces résultats doit tenir compte du fait que le niveau de preuve de cette analyse n'est pas optimal pour différentes raisons :

- Le calcul de la puissance statistique de l'étude ne prévoyait pas l'analyse des sous-groupes selon l'usage ou non d'un anti-TNF α antérieurement.
- Il y a certaines disparités entre les caractéristiques de base à l'intérieur de chacun des sous-groupes.

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 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).

- Aucun ajustement statistique n'était prévu pour le contrôle du risque alpha.

Contrairement aux anti-TNF α pour lesquels des données étaient rapportées au regard de l'effet anti-inflammatoire sur l'articulation sacro-iliaque, évalué par imagerie par résonance magnétique (IRM), cette mesure n'a pas été évaluée dans l'étude MEASURE 2. Quoique ce paramètre d'imagerie ne soit pas utilisé en clinique pour l'évaluation de la réponse au traitement, l'INESSS le juge important et nécessaire dans le contexte de l'évaluation de la valeur thérapeutique des agents biologiques.

Innocuité

Les résultats relatifs à l'innocuité du sécukinumab n'ont pas été ventilés en fonction de la dose administrée. Ainsi, toutes les données rapportées ci-après regroupent les effets indésirables observés avec les doses de 75 mg et 150 mg de sécukinumab. À la semaine 16, la proportion de patients ayant éprouvé des effets indésirables avec le sécukinumab ou le placebo se ressemble, soit environ 62 %. Par ailleurs, la nasopharyngite est survenue plus fréquemment avec le sécukinumab qu'avec le placebo (10 % contre 4 %). À la semaine 52, 82,9 % (175/211) des patients ayant reçu au moins une dose de sécukinumab ont éprouvé un effet indésirable. Les autres résultats d'intérêt sont l'apparition de nasopharyngite, d'infection non systémique à *Candida* et de maladie de Crohn chez respectivement 35, 3 et 2 patients. Somme toute, le profil d'effets indésirables ressemble à celui rapporté dans les études sur le sécukinumab dans le traitement du psoriasis en plaques, à l'exception de la maladie de Crohn. Il n'est pas possible de savoir s'il s'agit de la survenue *de novo* de cette maladie ou encore de l'activation d'une maladie latente.

Besoin de santé

La prise en charge optimale des patients atteints de spondylite ankylosante fait appel à une combinaison de traitements non pharmacologiques et pharmacologiques. Les AINS sont utilisés comme traitement de première intention pour maîtriser notamment les symptômes de douleur et de raideur associés à cette maladie. Dans le cas d'une spondylite ankylosante évolutive malgré l'usage d'un traitement optimal avec des AINS, les lignes directrices des sociétés savantes recommandent un traitement avec un anti-TNF α , classe de médicaments dont l'ampleur de l'efficacité est bien documentée. Il existe en ce moment un besoin de santé important chez les patients qui présentent une contre-indication, une intolérance, un échec primaire aux anti-TNF α ou une perte d'efficacité, notamment après des changements successifs avec ces agents. L'arrivée de nouveaux médicaments ayant des mécanismes d'action différents de celui des anti-TNF α est donc souhaitable. Compte tenu de l'absence d'évaluation de certains paramètres d'efficacité dans l'étude MEASURE 2 et de résultats décevants pour d'autres, l'INESSS n'est pas en mesure de conclure que le sécukinumab comblerait le besoin de santé identifié.

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 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).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que le sécukinumab ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la spondylite ankylosante en cas d'échec thérapeutique ou de contre-indication aux AINS.

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

Motifs de la position majoritaire

- L'efficacité à court terme du sécukinumab est supérieure statistiquement et cliniquement à celle d'un placebo pour atteindre les réponses ASAS20, ASAS40 et ASAS5/6. De plus, les données portant sur leur maintien à plus long terme sont jugées satisfaisantes.
- Un doute persiste sur la démonstration d'un effet bénéfique sur l'état fonctionnel des patients en l'absence d'une évaluation de ce paramètre prévue spécifiquement dans le protocole à l'aide du questionnaire BASFI.
- La différence d'efficacité entre le sécukinumab et le placebo sur l'activité de la maladie, par comparaison des variations du score BASDAI, est jugée insuffisante d'un point de vue clinique dans le contexte de l'évaluation d'un agent biologique.
- L'effet du traitement sur l'inflammation de l'articulation sacro-iliaque, évaluée par IRM, n'a pas été documenté.
- Selon les résultats d'efficacité disponibles, il n'est pas clairement démontré que le sécukinumab comblerait le besoin de santé identifié.

Motifs de la position minoritaire

- L'efficacité à court terme du sécukinumab est supérieure statistiquement et cliniquement à celle d'un placebo pour atteindre les réponses ASAS20, ASAS40 et ASAS5/6.
- L'ampleur de la réduction accrue de l'activité de la maladie, induite par le sécukinumab, par rapport à celle du placebo est jugée satisfaisante.
- L'évaluation de l'effet anti-inflammatoire du sécukinumab par IRM n'est pas jugée cliniquement nécessaire pour cette maladie.
- Le sécukinumab comblerait, du moins en partie, le besoin de santé identifié.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baeten D, Sieper J, Braun J, et coll.** Secukinumab an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373(26):2534-48.
- **Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et coll.** Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 study. *Ann Rheum Dis* [En ligne. Page publiée le 31 août 2016] DOI : 10.1136/annrheumdis-2016-210023.
- **van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et coll.** 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):905-8.

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 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).

DUAKLIR^{MC} GENUAIR^{MC} – Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Duaklir Genuair

Dénomination commune : Formotérol (fumarate dihydraté de)/aclidinium (bromure de)

Fabricant : AZC

Forme : Poudre pour inhalation avec applicateur

Teneur : 12 mcg/400 mcg

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 Duaklir^{MC} Genuair^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), puisqu'il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'association formotérol / acclidinium est composée d'un agoniste β_2 à longue action (BALA) et d'un antimuscarinique à longue action (AMLA). Il s'agit d'une association à doses fixes pour inhalation orale indiquée pour le traitement bronchodilatateur d'entretien à long terme de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients atteints de la MPOC, y compris la bronchite chronique et l'emphysème. Actuellement, les associations indacatérol / glycopyrronium (Ultibro^{MC} Breezhaler^{MC}), olodatérol / tiotropium (Inspiroto^{MC} Respimat^{MC}) et vilantérol / uméclidinium (Anoro^{MC} Ellipta^{MC}) sont inscrites à la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement de cette condition. Il s'agit de la deuxième évaluation de Duaklir^{MC} Genuair^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Février 2016 [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'INESSS a réalisé un chantier de pertinence clinique en 2015 dans le but d'apprécier la pertinence des médicaments en inhalation orale indiqués pour le traitement de la MPOC. Un groupe d'experts a été formé afin d'appuyer l'INESSS dans sa démarche. Ce dernier avait pour but d'apprécier la pertinence des interventions pharmaceutiques remboursées par le régime général d'assurance médicaments. Le résultat de ces travaux a été publié en mars 2016.

Seuil de pertinence clinique des mesures d'évaluation

Les recommandations émises à la suite des travaux de pertinence clinique sont les suivantes :

- Il avait été conclu que le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), le *Transition Dyspnoea Index* (TDI) et le *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)

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 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).

constituent les paramètres d'évaluation les plus significatifs et les plus couramment utilisés dans l'évaluation de ces médicaments.

- Bien qu'il ait des limites métrologiques et des doutes quant à sa représentativité ou sa signification clinique, le VEMS minimal constitue le paramètre ayant le plus de poids dans l'évaluation des bronchodilatateurs.
- Une différence de 100 ml au VEMS minimal, d'une unité au TDI et de 4 unités au SGRQ est attendue entre un médicament actif et le placebo pour être jugée cliniquement significative. (Jones 2014).
- Quoique controversée, une différence moindre d'environ 60 ml au VEMS minimal est acceptée lors de la comparaison entre une association et une seule de ses composantes.
- Ces différences ne peuvent pas être interprétées dans l'absolu, considérant les lacunes méthodologiques des études et les limites métrologiques propres aux instruments, et doivent être appréciées avec prudence.
- Considérant les limites précitées, il appert prudent, prenant toujours en considération le bien-être des patients et l'objet du régime général, de procéder à une évaluation de l'ensemble des paramètres d'évaluation. À cet égard, il est important qu'il y ait une concordance entre les résultats obtenus aux différentes mesures; des valeurs extrêmes ou des données discordantes incitent à une grande prudence.

Évaluation des données

Lors de ces travaux, la valeur thérapeutique de l'association formotérol / aclidinium pour le traitement de la MPOC n'a pas été reconnue. Les études ACLIFORM-COPD (Singh 2014) et AUGMENT-COPD (D'Urzo 2014) avaient été analysées. Celles-ci sont des essais multicentriques de phase III réalisés en groupes parallèles, à répartition aléatoire et à double insu. Les études avaient pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association formotérol / aclidinium à celles de ses composantes libres, le formotérol et l'aclidinium, ainsi qu'à celles d'un placebo chez les patients atteints de la MPOC modérée à grave.

Dans l'étude de Singh, les résultats obtenus à 24 semaines sur les variations du VEMS minimal démontrent que l'association formotérol / aclidinium procure un gain cliniquement significatif de 143 ml lorsqu'elle est comparée à un placebo. Par contre, lors de la comparaison avec ses composantes libres, une différence cliniquement significative de 85 ml est observée avec le formotérol, alors que le résultat comparatif avec l'aclidinium n'est pas disponible. Il peut toutefois être estimé à une différence d'environ 26 ml, ce qui représente une valeur loin du seuil de pertinence clinique prédéfini à 60 ml. Les résultats au SGRQ et au TDI vont dans le même sens que ceux du VEMS minimal puisqu'ils montrent une légère amélioration de la qualité de vie des patients et de leur essoufflement, mais ceux-ci n'atteignent pas le seuil de signification clinique lorsque comparé à leur monocomposantes.

En ce qui a trait à l'étude D'Urzo, la différence de variation du VEMS minimal entre l'association formotérol / aclidinium et celle du formotérol n'est pas cliniquement significative (45 ml), alors que le résultat comparatif avec l'aclidinium n'est pas disponible. La différence, estimée à environ 28 ml), se situe également loin du seuil de signification clinique. Les résultats au SGRQ et au TDI vont dans le même sens que ceux du VEMS minimal puisqu'ils montrent une légère amélioration de la qualité de vie des patients et de leur essoufflement, mais ceux-ci n'atteignent pas le seuil de signification clinique lorsque comparé à leur monocomposantes.

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 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).
--

Les résultats évaluant la fonction respiratoire démontrent que cette association ne l'améliore pas de façon cliniquement significative lorsque celle-ci est comparée à chacune de ses composantes. Puisque le VEMS minimal est le paramètre jugé le plus important, l'INESSS était d'avis qu'aucun effet cliniquement significatif sur la fonction respiratoire ne peut être attesté avec les valeurs obtenues.

Dans les présents travaux, une analyse *post hoc* (Miravittles 2016) regroupant les résultats des études ACLIFORM-COPD et AUGMENT-COPD a été retenue. Cette dernière a pour but de comparer l'efficacité de l'association formotérol / aclidinium (12 mcg / 400 mcg) à celle de ses composantes libres ainsi qu'à celle d'un placebo chez 3 394 patients atteints d'une MPOC modérée à grave. Ceux-ci ont été répartis en sous-groupes selon une classification des symptômes (légers ou marqués), déterminée à l'aide de deux outils d'évaluation (le *Baseline Dyspnea Index* [BDI] et l'échelle *Evaluating-Respiratory Symptoms* [E-RS]). Étaient inclus tous les patients des deux études pour lesquels la cote initiale au BDI et le score initial à l'échelle E-RS étaient disponibles. L'objectif d'évaluation principal est un co-paramètre qui inclut la variation du VEMS mesuré une heure suivant la prise de la dose ainsi que du VEMS minimal, entre la semaine 0 et la semaine 24. Parmi les co-paramètres, seul le résultat sur le VEMS minimal a été retenu puisqu'il constitue un des paramètres d'évaluation jugés les plus significatifs lors des travaux effectués par l'INESSS en 2015. Le tableau qui suit fait état des principaux résultats obtenus au sujet de ces paramètres, selon la population en intention de traiter.

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 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).

Principaux résultats de la publication de Miravittles (2016) à 24 semaines

Paramètre d'évaluation	Patients avec symptômes légers ^a		Patients avec symptômes marqués ^a	
	E-RS < 10 n = 1 172	BDI ≥ 7 n = 1 519	E-RS ≥ 10 n = 2 164	BDI < 7 n = 1 778
Différences de variation du VEMS minimal de l'association FOR/ACL ^{b,c} (valeur p)				
c. placebo	110 ml (p < 0,001)	132 ml (p < 0,001)	150 ml; (p < 0,001)	152 ml (p < 0,001)
c. FOR	40 ml (p < 0,05)	50 ml (p < 0,05)	80 ml (p < 0,001)	90 ml (p < 0,001)
c. ACL	10 ml (p = n.s.)	0 ml (p = n.s.)	40 ml (p < 0,05)	60 ml (p < 0,001)
Différences de variation du score au TDI ^{c,d} (valeur p)				
c. placebo	1,70 unité (p < 0,001)	1,34 unité (p < 0,001)	1,40 unité (p < 0,001)	1,50 unité (p < 0,001)
c. FOR	0,50 unité (p = n.s.)	0,47 unité (p = n.s.)	0,50 unité (p < 0,05)	0,47 unité (p = n.s.)
c. ACL	0,70 unité (p < 0,05)	0,46 unité (p = n.s.)	0,40 unité (p = n.s.)	0,40 unité (p = n.s.)

FOR/ACL : formotérol/acélinium 12 mcg – 400 mcg, FOR : formotérol 12 mcg, ACL : acélinium 400 mcg

a Les sous-groupes (symptômes légers ou symptômes marqués) étaient déterminés à l'aide de deux outils d'évaluation des symptômes, soit l'échelle *Evaluating-Respiratory Symptoms* (E-RS) et le *Baseline dyspnea index* (BDI). L'échelle E-RS et le BDI évaluent les symptômes des patients sur une échelle de 0 à 40 et de 0 à 12, respectivement. Une augmentation des unités indique une aggravation des symptômes lors de l'utilisation de l'échelle E-RS, tandis qu'une diminution d'unités signifie une aggravation dans l'autre échelle, soit le BDI.

b Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS). Ce paramètre est mesuré en période de creux.

c Différence de la moyenne des moindres carrés.

d L'indice transitionnel de dyspnée (*Transition Dyspnoea Index*, TDI) quantifie l'essoufflement ressenti lors des activités quotidiennes sur une échelle de -9 à 9. Une diminution des unités indique une aggravation des symptômes.

c. Contre

n.s. Non significatif

Cette étude est de faible niveau de preuve. Il s'agit d'une analyse *post hoc* qui n'était pas prévue aux protocoles des études qui ont été regroupées. De fait, la stratification lors des répartitions aléatoires effectuées initialement ne tient pas compte du statut symptomatique des patients. De plus, l'exclusion des patients pour lesquels les questionnaires d'évaluation des symptômes n'avaient pas été réalisés pourrait influencer les résultats.

Bien que les questionnaires employés pour repérer les patients selon la gravité de leurs symptômes soient des outils validés, ceux-ci sont davantage utilisés en recherche qu'en pratique clinique. Par conséquent, les résultats obtenus sont difficilement transposables en milieu clinique, au Québec, puisque l'usage de l'échelle E-RS ou du BDI n'est pas pratique courante pour qualifier la gravité des symptômes des patients. L'INESSS émet par ailleurs des réserves sur la pertinence de cette classification par intensité des symptômes. D'abord, 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 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).

nombre de patients dans les sous-groupes varie au sein d'un même niveau de symptômes en raison de disparités observées entre les différents outils utilisés. Par exemple, 1 519 sujets ont été inclus dans le sous-groupe aux prises avec des symptômes légers lorsque la classification est réalisée avec le BDI, alors qu'il y en a 1 172 lorsque l'échelle E-RS est utilisée. Cette différence s'explique notamment par le fait que selon l'échelle employée, les éléments évalués diffèrent de même que la méthode de caractérisation des symptômes. Ensuite, il faut considérer que les échelles qui mesurent les symptômes des patients comportent de nombreux biais, notamment l'inclusion de paramètres subjectifs. De plus, certains symptômes respiratoires, dont l'essoufflement, peuvent être exacerbés par la présence de conditions concomitantes ou de comorbidités comme l'insuffisance cardiaque ou l'obésité.

Les résultats indiquent que le seuil de 60 ml attendu lorsque la variation du VEMS minimal de l'association formotérol / aclidinium est comparée à ses composantes n'est pas atteint dans tous les sous-groupes. En effet, lorsque l'association est comparée au formotérol, ce seuil n'est atteint que dans les sous-groupes de patients qui ont des symptômes marqués. Pour ce qui est de la comparaison avec l'ACL, seuls les patients plus symptomatiques selon l'échelle BDI ont présenté une amélioration cliniquement significative quant au paramètre du VEMS minimal... mais celle-ci est d'ampleur modeste. Ainsi, malgré l'atteinte du seuil de 60 ml dans ce sous-groupe, plusieurs limites obligent à demeurer prudents dans l'interprétation de ce résultat. En effet, les résultats obtenus quant à ce paramètre d'importance pour l'évaluation de la fonction respiratoire ne sont pas systématiquement reproduits d'une échelle à l'autre au sein d'un même niveau de symptômes. Ces résultats inconsistants amènent des doutes quant à leur validité. De plus, l'ampleur des bénéfices observés sur la fonction respiratoire semble plus importante dans les sous-groupes qui présentaient des symptômes marqués comparativement à ceux qui avaient des symptômes légers. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée par la classification utilisée qui ne permet pas de transposer ces avantages au contexte clinique. En ce qui concerne les résultats au score TDI, contre placebo, l'association atteint le seuil de pertinence clinique prédéfini d'une unité dans tous les sous-groupes. Lorsqu'elle est comparée à ses monocomposantes, l'association semble procurer une légère amélioration de l'essoufflement chez les patients, mais les changements au score TDI n'atteignent pas le seuil de signification clinique.

À la lumière de l'évaluation de ces données, l'INESSS estime qu'il subsiste toujours un doute quant à l'efficacité supérieure de l'association formotérol / aclidinium comparativement à sa composante ACL. De surcroît, en raison des limites exposées sur la classification utilisée, une population pour laquelle cette association procurerait des bénéfices cliniques ne peut être clairement circonscrite en pratique clinique.

Innocuité

Le fabricant attribue à l'association formotérol / aclidinium, en raison de propriétés pharmacocinétiques propres à l'aclidinium, un meilleur profil d'innocuité théorique comportant notamment, moins d'effets indésirables anticholinergique comparativement aux autres associations BALA / AMLA. Toutefois, en l'absence d'une comparaison directe, l'INESSS ne peut y accorder d'avantage et son profil d'effets indésirables est jugé semblable à celui rapporté avec les autres associations de la même classe.

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 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).

Besoin de santé

La MPOC est une maladie évolutive dont le traitement d'entretien standard repose, entre autres, sur l'utilisation de bronchodilatateurs administrés seuls ou en association. Les associations contenant un BALA et un AMLA sont recommandées lorsque les symptômes persistent malgré l'utilisation d'un premier agent à longue action administré à dose optimale (GOLD 2015). Actuellement, trois associations BALA / AMLA sont inscrites aux listes des médicaments. Par conséquent, l'inscription d'une autre association de cette classe constituerait tout au plus une option de traitement supplémentaire. Il est à noter que chacune des composantes de l'association formotérol / aclidinium sont inscrites aux listes des médicaments. Puisque certains patients utilisent les deux composantes en concomitance, l'association dans un même dispositif en faciliterait l'administration.

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'association formotérol / aclidinium ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la MPOC.

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

Motifs de la position unanime

- Cette étude est de faible niveau de preuve puisqu'il s'agit d'une analyse *post hoc*. Elle comporte plusieurs limites qui légitiment une prudence dans l'interprétation des résultats.
- L'INESSS émet par ailleurs des réserves sur la pertinence de cette classification par intensité des symptômes. Les résultats obtenus sont difficilement transposables en milieu clinique, au Québec, puisque l'usage de l'échelle E-RS ou du BDI n'est pas pratique courante pour qualifier la gravité des symptômes des patients.
- Les données présentées ne viennent pas rassurer l'INESSS sur les doutes et préoccupations émis quant à l'efficacité de cette association lorsqu'elle est comparée à l'aclidinium.
- Actuellement, trois associations BALA / AMLA sont inscrites aux listes des médicaments. Par conséquent, l'inscription d'une autre association de cette classe constituerait tout au plus une option de traitement supplémentaire.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, et coll.** Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: The 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res* 2014;15:123-141.
- **Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, et coll.** Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(3):250-5.
- **Miravittles M, Chapman KR, Chuecos F, et coll.** The efficacy of aclidinium/formoterol on lung function and symptoms in patients with COPD categorized by symptom status: A pooled analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2041-53.

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 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).

- **Singh D, Jones PW, Bateman ED, et coll.** Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): A multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med* 2014;14:178-189.

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 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).

VIMIZIM^{MC} – Maladie de Morquio de type A

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Vimizim

Dénomination commune : Élosulfase alpha

Fabricant : Biomarin

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 1 mg/ml (5 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 Vimizim^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Morquio de type A, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

À l'intention du public

Vimizim^{MC} est utilisé pour traiter la maladie de Morquio de type A. Il s'agit d'une maladie génétique rare liée au mauvais fonctionnement d'une enzyme en cause dans la dégradation de certains types de glucides. Ces glucides s'accumulent dans le corps et causent de nombreuses lésions dans plusieurs organes et tissus et réduisent l'espérance de vie.

Les principales manifestations de la maladie apparaissent en bas âge et sont les suivantes : une petite taille, des déformations osseuses, des difficultés respiratoires, ainsi que des problèmes cardiaques, ophtalmologiques et auditifs. Il n'y a toutefois pas de répercussions sur le développement cognitif de ces enfants. L'ensemble des manifestations réduit progressivement la mobilité et l'exécution des gestes quotidiens, occasionne beaucoup de douleur et nécessite de nombreuses interventions chirurgicales. L'espérance de vie des personnes atteintes de la forme classique de la maladie de Morquio de type A est habituellement de moins de 30 ans et celle des personnes atteintes de la forme non classique est de moins de 60 ans. Au Québec, de 40 à 50 personnes sont atteintes de cette maladie, dont la moitié présente la forme non classique.

Vimizim^{MC} est une enzyme fabriquée en laboratoire pour remplacer l'enzyme déficiente. Elle doit être administrée toutes les semaines, pendant toute la vie. Les personnes atteintes de la maladie de Morquio de type A ne reçoivent aucun médicament pour traiter les causes de la maladie, seuls les symptômes et la douleur sont pris en charge.

Lors de la première évaluation de Vimizim^{MC} en février 2015, sa valeur thérapeutique n'avait pas été reconnue en raison de bénéfices jugés très modestes quant à la mobilité et à l'endurance des patients. En effet, Vimizim^{MC} améliore de seulement 22,5 m la distance que les patients peuvent parcourir en marchant pendant 6 minutes par rapport à un placebo. De plus, il n'améliore aucun autre paramètre évalué, tel que le nombre de marches gravies en 3 minutes ou les fonctions respiratoires. La qualité de vie des patients traités avec Vimizim^{MC} ne s'améliore pas non plus.

Les nouvelles données laissent croire que les gains obtenus chez certaines personnes au test de marche effectué sur 6 minutes et au test de marches gravies en 3 minutes se maintiennent pendant au moins 2 ans. Malheureusement, en raison de l'absence d'un traitement comparateur, il est difficile d'apprécier ce résultat, d'autant plus que l'ampleur des gains initiaux avait été jugée très modeste. De plus, les données disponibles chez les enfants de 5 ans ou moins proviennent d'une étude de faible qualité qui ne permet pas de déterminer si le traitement est efficace chez ces 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 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).

L'INESSS est sensible à la souffrance des personnes atteintes de la maladie de Morquio de type A. Cependant, comme lors de la première évaluation, les nouvelles données ne prouvent pas que Vimizim^{MC} réponde aux attentes des patients. Ces données ne permettent pas de confirmer que Vimizim^{MC} améliore à long terme l'endurance, la qualité de vie ou la douleur des personnes atteintes de la maladie de Morquio de type A. En conséquence, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de Vimizim^{MC}.

Puisque la valeur thérapeutique de Vimizim^{MC} n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus à la loi (la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, les conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste en regard de l'objet du régime général) n'ont pas été considérés.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'élosulfase alpha est une forme recombinante humaine de la N-acétylgalactosamine-6-sulfatase (rhGALNS). Elle est indiquée « pour une enzymothérapie substitutive à long terme chez des patients pour lesquels un diagnostic de mucopolysaccharidose de type IVA (maladie de Morquio de type A ou MPS IVA) a été confirmé ». Il s'agit de la seconde évaluation de Vimizim^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Février 2015 [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La maladie de Morquio de type A est une forme de mucopolysaccharidose (MPS) à transmission autosomique récessive extrêmement rare. Cette maladie de surcharge lysosomale est liée au dysfonctionnement de la N-acétylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS), enzyme en cause dans la dégradation du sulfate de kératane et du 6-sulfate de chondroïtine, deux glycosaminoglycanes. Ces derniers s'accumulent dans les lysosomes de l'ensemble des cellules de l'organisme et entraînent des lésions cellulaires évolutives dans divers tissus et organes ainsi que la réduction de l'espérance de vie. Plus de 220 mutations ont été décrites expliquant principalement la très grande hétérogénéité clinique de la maladie, particulièrement au regard de la gravité et de la vitesse de progression des symptômes. Habituellement, la gravité de la maladie est déterminée par l'âge d'apparition des premiers symptômes. On parle de formes classiques lorsque les symptômes apparaissent avant l'âge de 5 ans et de formes non classiques, ou à progression lente, lorsqu'ils apparaissent après cet âge. Environ 75 % des patients sont atteints d'une forme classique dans le monde. Au Québec, toutefois, les patients sont atteints plus fréquemment de la forme non classique, soit environ 50 % des cas, possiblement en raison d'un effet fondateur. Au Canada, l'incidence est estimée entre 0,38 et 0,5 cas pour 100 000 naissances vivantes, soit entre 1,5 et 2 cas par année. Le nombre de personnes atteintes de la maladie de Morquio de type A est évalué à moins de 100, au Canada, dont approximativement 40 à 50, 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 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).

De façon générale, les enfants atteints de la maladie de Morquio de type A semblent en bonne santé à la naissance. En revanche, les manifestations cliniques apparaissent au fur et à mesure de l'accumulation du sulfate de kératane et du 6-sulfate de chondroïtine, notamment dans les lysosomes des os, des cartilages et des ligaments. Elles sont caractérisées par une dysplasie spondylo-épimétaphysaire qui se révèle généralement dans la deuxième année de vie après l'acquisition de la marche. Les déformations squelettiques s'accroissent au fur et à mesure de la croissance de l'enfant. L'hyperlaxité ligamentaire s'accompagne de fréquentes luxations des hanches et des genoux. L'atteinte squelettique conduit à un arrêt de la croissance entre 5 ans et 8 ans ayant pour conséquence une taille définitive allant de 1 mètre à 1,50 mètre, selon la gravité de la maladie. Les complications neurologiques possibles sont consécutives aux anomalies squelettiques, notamment un fort risque de compression de la moelle épinière. Les manifestations extra-squelettiques, plus tardives, comprennent des difficultés respiratoires, une hépatomégalie, des valvulopathies, une perte d'audition et des opacités cornéennes. Il n'y a cependant pas de répercussions sur le développement cognitif de ces enfants. L'ensemble des manifestations réduit progressivement la mobilité et l'exécution des gestes quotidiens, occasionne beaucoup de douleur et nécessite de nombreuses interventions chirurgicales, le plus souvent d'ordre orthopédique. Chez les patients atteints de la forme classique de la maladie, le décès survient généralement au cours de la deuxième ou troisième décennie, principalement en raison d'une restriction respiratoire obstructive ou d'une atteinte cardiaque. Ceux atteints d'un phénotype qui progresse plus lentement survivent rarement au-delà de 60 ans.

La prise en charge des patients atteints de la maladie de Morquio de type A est principalement symptomatique. Elle implique la détection précoce et la correction orthopédique des déformations osseuses dorsales et des membres inférieurs, le soulagement de la douleur, la prise en charge oto-rhyno-laryngologique et respiratoire, et l'accompagnement psychologique et socio-éducatif de l'enfant et de sa famille.

Analyse des données

Lors de la précédente évaluation, la valeur thérapeutique de l'élosulfase alpha pour le traitement de la maladie de Morquio de type A n'a pas été reconnue. L'évaluation de celle-ci s'appuyait principalement sur l'étude MOR-004 (Hendriksz, 2014 et 2015), essai clinique multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé avec un placebo et d'une durée de 24 semaines. Les résultats de cette étude, dont la qualité méthodologique a été qualifiée d'adéquante dans le contexte d'une maladie métabolique héréditaire rare, indiquent que l'élosulfase alpha améliore de 22,5 mètres la distance parcourue au test de marche sur 6 minutes (TM6M) par rapport au placebo (36,5 mètres contre 13,5 mètres). En l'absence d'une distance minimale cliniquement significative établie au TM6M pour cette maladie, ce gain a toutefois été jugé d'ampleur très modeste lorsqu'il a été mis en perspective avec les capacités initiales de marche des patients (210 mètres en moyenne). De plus, les résultats des autres paramètres d'évaluation, notamment le test de montée d'escaliers en 3 minutes (*3 Minute Stair Climb Test*, 3MSCT) et les tests évaluant la fonction respiratoire ainsi que ceux liés à la qualité de vie, n'ont pas permis de déceler de différences entre les groupes. Par ailleurs, les données fragmentaires de l'étude de prolongation MOR-005 présentées dans le rapport de la *Food and Drug Administration* (FDA 2014) ne montrent pas d'amélioration de la distance parcourue au TM6M ni du nombre de marches gravies au 3MSCT au-delà de 24 semaines. Bien que l'effet semblait se maintenir jusqu'à 72 semaines, le devis ouvert de l'étude MOR-005 et l'absence 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 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).

traitement comparateur incitaient à la prudence quant à l'efficacité à plus long terme de l'élosulfase alpha.

Ainsi, l'INESSS a jugé que les données étaient insuffisantes ou trop incertaines pour apprécier adéquatement les bénéfices cliniques de l'élosulfase alpha pour le traitement de la maladie de Morquio, en raison des modestes bénéfices qui lui sont attribués au TM6M, du manque d'appui qu'auraient pu conférer les autres paramètres d'évaluation, de l'absence de données chez les enfants de moins de 5 ans et chez les personnes en fauteuil roulant, ainsi que de l'absence de test évaluant spécifiquement la douleur. L'INESSS était également préoccupé par les incertitudes entourant la proportion réelle de personnes qui pourraient tirer un bénéfice cliniquement significatif d'un traitement au moyen de l'élosulfase alpha, l'efficacité à long terme de celui-ci, sa capacité à inverser les dommages squelettiques ou extra-squelettiques préalables ou à freiner le développement des diverses atteintes physiologiques de la maladie ainsi que diminuer le devenir chirurgical des personnes atteintes de la maladie de Morquio.

Dans les présents travaux, de nouvelles données cliniques s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Parmi celles-ci, les analyses d'Hendriksz (septembre 2016 et novembre 2016), issues de la phase de prolongation MOR-005, ainsi que l'étude MOR-007 (Jones 2015) sont retenues. L'étude MOR-001 a également été considérée (Harmatz 2013 et 2015).

Les analyses d'Hendriksz (septembre 2016 et novembre 2016) présentent les résultats d'efficacité de l'étude MOR-005 obtenus aux semaines 72 et 120. Rappelons que cette dernière est une prolongation de l'essai MOR-004, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'élosulfase alpha à long terme. Tous les sujets ayant terminé de participer à l'étude MOR-004, sans violation majeure au protocole, étaient admissibles. Au total, 173 des 176 participants ayant reçu au moins une dose ont accepté d'y prendre part. La phase de prolongation s'est déroulée en 2 parties. Dans la première partie, à double insu, les patients du groupe placebo ont été réassignés de façon aléatoire à l'un des 2 groupes qui recevaient l'élosulfase alpha (2 mg/kg toutes les semaines ou toutes les 2 semaines). Lorsque l'étude pivot a été complétée, tous les patients qui participaient à la phase de prolongation ont pu recevoir, de façon ouverte l'élosulfase alpha à la dose de 2 mg/kg toutes les semaines (partie 2). Le paramètre d'évaluation principal est la distance de marche parcourue au TM6M. Étant donné l'absence de comparateur, une cohorte historique issue de l'étude internationale longitudinale MOR-001 qui documente l'histoire naturelle de la maladie de Morquio de type A a été utilisée à des fins comparatives dans cette analyse. Pour être inclus dans cette cohorte, les patients devaient être âgés d'au moins 5 ans, être en mesure de parcourir entre 30 mètres et 350 mètres au TM6M, n'avoir jamais reçu d'élosulfase alpha, et des données de suivi après 1 an et 2 ans les concernant, devaient être disponibles. Le tableau suivant fait état des principaux résultats obtenus chez la population en intention de traiter de l'étude MOR-005 et chez celle de la cohorte historique.

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 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).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude MOR-005 (Hendrikzs septembre 2016)

	Variation au TM6M ^{a,b} (mètres)		Variation au 3MSCT ^{b,c} (marches / minute)	
	Année 1 ^d	Année 2 ^e	Année 1 ^d	Année 2 ^e
Tous les patients de l'étude MOR-005 ^f	25,5 n = 166	16,8 n = 154	5,1 n = 164	4,3 n = 154
Patients de l'étude MOR-005 ayant reçu l'élosulfase alpha toutes les semaines dans l'étude MOR-004	31,8 n = 54	32,1 n = 51	5,0 n = 54	5,3 n = 51
Cohorte historique issue de l'étude MOR-001 ^g	- 8,4 n = 80	- 16,4 n = 40	- 0,7 n = 80	- 1,1 n = 40

a Test de marche sur 6 minutes correspondant à la distance en mètres qu'une personne peut parcourir en marchant rapidement pendant 6 minutes.

b Variation par rapport aux valeurs de base de la moyenne des moindres carrés.

c 3 Minute Stair Climb Test, correspondant au nombre moyen de marches gravies par minute en 3 minutes

d Données colligées lors de l'évaluation à la semaine 72 pour l'étude MOR-005 et lors du suivi à 1 an pour la cohorte historique issue de l'étude longitudinale MOR-001

e Données colligées lors de l'évaluation à la semaine 120 pour l'étude MOR-005 et lors du suivi à 2 ans pour la cohorte historique issue de l'étude MOR-001.

f Inclut tous les patients admissibles à l'étude MOR-005 ayant reçu au moins une dose d'élosulfase alpha.

g Inclut tous les patients de l'étude MOR-001 âgés de 5 ans ou plus pouvant parcourir entre 30 mètres et 350 mètres au TM6M et n'ayant pas reçu d'élosulfase alpha.

Les résultats de l'analyse d'Hendrikzs (septembre 2016) portent à croire que l'amélioration de la distance de marche parcourue au TM6M, par rapport aux valeurs d'origine, s'est maintenue jusqu'à la semaine 120 chez les patients ayant reçu l'élosulfase alpha toutes les semaines dans l'étude MOR-004. Cependant, aucune amélioration supplémentaire n'est dénotée au-delà de celle observée à 24 semaines dans l'étude MOR-004 (36,5 mètres). Lorsque tous les patients ayant participé à l'étude MOR-005 sont considérés, les résultats sont inconstants et difficiles à interpréter, car les bénéfices obtenus semblent régresser graduellement jusqu'à la semaine 120 chez plusieurs d'entre eux, et ce, en toute cohérence avec l'évolution normale de la maladie telle qu'observée chez la cohorte historique. Par ailleurs, aucune amélioration du nombre de marches gravies au test 3MSCT n'est observée au-delà de 24 semaines, mais l'effet semble relativement se maintenir. Notons que dans l'étude MOR-004, l'élosulfase alpha ne s'était pas distinguée du placebo au regard de ce paramètre. Les résultats montrent également que le taux urinaire de sulfate de kératane diminue de façon graduelle et continue jusqu'à la semaine 120, ce qui semble indiquer la fonctionnalité de l'enzyme à long terme. Quant aux paramètres évaluant la fonction respiratoire (Hendrikzs novembre 2016) tels que la ventilation volontaire maximale, le volume expiratoire maximal par seconde et la capacité vitale forcée, une tendance vers une amélioration d'au plus 10 %, par rapport aux valeurs initiales est observée à partir de la semaine 72 et celle-ci semble se maintenir jusqu'à la semaine 120. Toutefois, en l'absence de comparateur, l'ampleur du bénéfice ne peut être appréciée. En ce qui concerne l'innocuité, même si tous les patients ont rapporté des effets indésirables, aucun de ces derniers n'est nouveau ou inattendu et moins de 3 % des patients ont cessé le traitement en raison de ceux-ci. Aucune donnée quant à la qualité de vie ou à la douleur n'est rapportée dans l'étude MOR-005.

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 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).

Les caractéristiques initiales des patients ayant participé à l'étude MOR-005 semblent relativement similaires à celles des patients de la cohorte historique. Toutefois, il est difficile de tirer des conclusions de cette comparaison en raison de plusieurs limites qui la rendent très incertaine :

- Les patients ayant participé à l'étude MOR-004 ont bénéficié d'un suivi et d'un encadrement étroit par une équipe multidisciplinaire formée notamment d'infirmières, de physiothérapeutes et de médecins de diverses spécialités. De plus, les co-interventions dont ils ont pu tirer avantage n'ont pas été documentées. Ces éléments ont pu permettre d'assurer une meilleure mobilité à ces patients. D'ailleurs, la proportion importante de répondants (amélioration au TM6M d'au moins 15 % par rapport aux valeurs initiales) dans le groupe placebo de l'étude MOR-004 après 24 semaines (31 %) en témoigne. D'un autre côté, les patients de la cohorte historique n'ont pas bénéficié de ce type de suivi; leurs rendez-vous médicaux se limitant à un suivi normal à tous les 6 mois environ.
- Les évaluations n'ont pas été réalisées au même moment pour les deux cohortes, soit à 72 et à 120 semaines pour ce qui est de l'étude MOR-005 et à environ 52 et 104 semaines en ce qui a trait à la cohorte historique.
- Le nombre de patients de la cohorte historique inclus dans l'analyse effectuée la deuxième année est peu élevé pour des raisons inconnues.

Ces éléments limitent la validité et la portée des résultats rapportés. Même si la maladie de Morquio est dégénérative, ces différences sont susceptibles d'avoir contribué à l'important écart entre les deux cohortes. Par conséquent, la comparaison avec la cohorte historique ne peut être retenue pour évaluer l'ampleur du bénéfice que pourrait octroyer à long terme l'élosulfase alpha sur l'endurance des patients atteints de la maladie de Morquio.

Quoique les résultats obtenus lors de la phase de prolongation MOR-005 tendent à montrer que l'amélioration de la mobilité obtenue à 24 semaines avec l'administration de 2 mg/kg d'élosulfase alpha toutes les semaines pourrait se maintenir jusqu'à 120 semaines chez certains patients, ces résultats ne peuvent être considérés qu'avec une grande prudence, car il n'y a pas de groupe témoin et la comparaison avec la cohorte historique ne peut être retenue en raison de limites trop importantes. Ainsi, l'INESSS demeure préoccupé par le gain d'ampleur très modeste de 22,5 mètres obtenu dans l'étude MOR-004 comparativement au placebo et par la grande variabilité de la réponse qui correspond à l'hétérogénéité des atteintes cliniques. Même si la fonctionnalité de l'enzyme de remplacement est étayée par la diminution importante du taux de sulfate de kératane, aucune corrélation ne peut être établie avec l'amélioration de l'endurance, l'évolution de la maladie et le devenir chirurgical des patients. À cet effet, aucun indice ne laisse croire qu'elle pourrait prévenir les interventions chirurgicales. Mentionnons également qu'en raison d'une altération restrictive et obstructive, il est difficile d'évaluer la fonction respiratoire de ces patients et d'apprécier si une légère amélioration peut trouver écho dans leur vie quotidienne. Ainsi, les données de la phase de prolongation évaluées jusqu'à présent ne sont pas parvenues à montrer qu'une très modeste amélioration au TM6M, même si elle est soutenue dans le temps, peut améliorer significativement la mobilité, l'endurance et la qualité de vie des patients, réduire leur douleur, accroître leur indépendance dans l'accomplissement de leurs activités de la vie quotidienne et quant à leur fauteuil roulant et réduire le fardeau des proches aidants.

L'étude MOR-007 est un essai de phase II, multicentrique, à devis ouvert, non comparatif et d'une durée de 52 semaines, qui a pour but d'explorer l'innocuité et l'activité de l'élosulfase alpha chez les 15 enfants de moins de 5 ans (9 mois à 4,9 ans) atteints de la maladie 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 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).

Morquio de type A. L'élosulfase alpha était administrée à raison d'une dose de 2 mg/kg toutes les semaines. Le principal paramètre d'évaluation est l'innocuité. Les principaux résultats relatifs à l'activité biologique de l'enzyme de remplacement, à 52 semaines, sont les suivants :

- la taille moyenne des enfants de plus de 2 ans (n = 12) s'est améliorée de 5,3 cm par rapport aux valeurs initiales;
- le taux urinaire de sulfate de kératane a diminué de 43,5 % par rapport aux valeurs initiales.

Cette étude est de très faible niveau de preuve, car elle n'a pas de groupe comparateur et elle inclut un très faible nombre de patients dont la maladie se manifeste de façon hétérogène. Par conséquent, aucune conclusion ne peut en être tirée. Il en ressort néanmoins une tendance des résultats à montrer que l'enzyme de remplacement a une activité biologique chez les enfants de moins de 5 ans atteints de la maladie de Morquio, comme en témoigne la réduction importante du taux urinaire de sulfate de kératane. Notons cependant que les taux urinaires de ce glycosaminoglycane diminuent normalement avec l'âge, ce qui rend d'autant plus délicate l'interprétation des données. Les résultats laissent également présager que l'élosulfase alpha pourrait améliorer la croissance de ces enfants. Toutefois, étant donné que celle-ci varie considérablement à cet âge, selon les enfants, il est nécessaire d'obtenir des données à plus long terme. Sur le plan de l'innocuité, tous les patients ont rapporté des effets indésirables, principalement liés aux infusions notamment de la pyrexie, et des vomissements. En revanche, aucun de ces effets n'était nouveau ou inattendu par rapport à ce qui a été signalé dans les études précédentes, et aucun patient n'a cessé le traitement en raison de ceux-ci.

Bien qu'il soit plausible de croire qu'un remplacement précoce de l'enzyme déficiente, soit dès les premiers signes de la maladie, puisse empêcher le développement des manifestations cliniques morbides, l'étude MOR-007 ne visait qu'à explorer l'innocuité et la fonctionnalité de l'enzyme chez les enfants de moins de 5 ans et par conséquent, les interrogations formulées par l'INESSS à cet effet lors de la dernière évaluation demeurent entières. De même, les données disponibles ne sont pas informatives au sujet de la capacité des thérapies de remplacement enzymatique à renverser les dommages préalables.

Besoin de santé

La maladie de Morquio de type A est une maladie multi-systémique grave devenant progressivement extrêmement invalidante au cours de son évolution naturelle. Une atteinte ostéo-articulaire se développe avec le temps et ceux qui souffrent de cette maladie sont à haut risque de complications neurologiques par compression médullaire. Les atteintes cardiaques et pulmonaires s'ajoutent progressivement aux dysplasies squelettiques et entraînent une réduction graduelle de la résistance à l'effort et de la mobilité, ce qui entraîne éventuellement le recours aux aides à la marche et au fauteuil roulant et hypothèque lourdement la qualité de vie des patients. Actuellement, le traitement de la maladie de Morquio repose essentiellement sur une prise en charge soutenue des symptômes, assurée par une équipe soignante multidisciplinaire. L'élosulfase alpha est le premier médicament ayant été conçu pour tenter de répondre aux besoins de santé de ces patients. Néanmoins, les nouvelles données évaluées ne permettent toujours pas d'établir qu'il comblerait ce criant 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 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).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que l'élosulfase alpha ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la maladie de Morquio de type A.

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

Motifs de la position majoritaire

- Les données sont insuffisantes pour démontrer la valeur thérapeutique de l'élosulfase alpha chez les patients atteints de la maladie de Morquio de type A.
- L'étude de prolongation MOR-005 présente plusieurs lacunes, car elle est ouverte et sans groupe témoin. De plus, la comparaison entre les patients ayant participé à cette étude et ceux de la cohorte historique ne peut être retenue en raison de nombreuses limites.
- Les résultats de l'étude MOR-005 portent à croire que les bénéfices obtenus avec l'élosulfase alpha à 24 semaines au TM6M se maintiennent jusqu'à 120 semaines chez certains patients. Toutefois, l'ampleur du bénéfice initial est toujours jugée cliniquement très modeste et peu convaincante chez des patients qui étaient en mesure de marcher 210 mètres en moyenne initialement.
- Bien que la fonction respiratoire des patients semble légèrement s'améliorer au long cours, aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats en l'absence de comparateur, d'autant plus qu'aucune différence n'avait été décelée à la semaine 24 par rapport au placebo au regard de ces paramètres.
- L'absence de tests évaluant la qualité de vie et l'évolution de la douleur à long terme est déplorée.
- Les données chez les enfants de moins de 5 ans sont trop parcellaires et de faible qualité pour en tirer des conclusions.
- L'élosulfase alpha semble bien tolérée chez les patients de tous âges.
- Bien qu'il existe un criant besoin de santé chez les patients atteints de la maladie de Morquio de type A (puisque'il n'y a aucune option thérapeutique), les données disponibles ne permettent pas d'établir que l'élosulfase alpha pourrait combler ce besoin.

Motifs de la position minoritaire

- Les résultats de la phase de prolongation montrent que l'amélioration de la mobilité des patients obtenue initialement avec l'élosulfase alpha semble se maintenir à long terme. Bien que le gain initial de 22,5 mètres comparativement au placebo soit modeste, il peut être très significatif chez des patients dont la mobilité est compromise. Ce regain de mobilité ainsi que son maintien peut permettre à certains d'accomplir quelques activités qu'ils ne seraient pas en mesure de réaliser sans ce traitement.
- Bien que l'effet global du traitement semble varier selon les patients, il importe que ceux qui répondent bien à l'élosulfase alpha puissent y avoir accès.
- L'élosulfase alpha représente la seule option thérapeutique pour les patients atteints de la maladie de Morquio de type A. Elle comblerait, chez certains patients, un besoin de santé jugé extrêmement important.

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 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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER).** Elosulfase Alfa (BLA 125460). Émis le 14 février 2014. 165 p. [En ligne. Page consultée le 30 octobre 2014]. Disponible à : http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125460Orig1s000MedR.pdf
- **Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, et coll.** The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab* 2013;109(1):54-61.
- **Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, et coll.** Longitudinal analysis of endurance and respiratory function from a natural history study of Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2015;114(2):186-94.
- **Hendriksz CJ, Berger KL, Parini R, et coll.** Impact of long-term elosulfase alfa treatment on respiratory function in patients with Morquio A syndrome. *J Inherit Metab Dis* 2016 Nov;39(6):839-47.
- **Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, et coll.** Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alpha) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidose IVA): A phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(6):979-90.
- **Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, et coll.** Multi-domain impact of elosulfase alpha in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. *Mol Genet Metab* 2015;114(2):178-85.
- **Hendriksz CJ, Parini R, AlSayed MD, et coll.** Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Mol Genet Metab* 2016 Sep; 119(1-2):131-43.
- **Jones SA, Bialer M, Parini R, et coll.** Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 y. *Pediatr Res* 2015;178(6):717-22.

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 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).

2.2 RECOMMANDATION D'AVIS DE REFUS

TALTZ^{MC} – Psoriasis en plaques

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Taltz

Dénomination commune : Ixékizumab

Fabricant : Lilly

Forme : Solution pour injection sous-cutanée

Teneur : 80 mg/ml (1 ml)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Taltz^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui neutralise l'interleukine-17A (IL-17A), une cytokine proinflammatoire exprimée notamment sur les kératinocytes. Cet immunomodulateur est indiqué « pour le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez les adultes qui sont candidats au traitement à action générale ou à la photothérapie ». Il s'agit du deuxième antagoniste de l'IL-17A à être commercialisé pour cette indication, après le sécukinumab (Cosentyx^{MC}). Ce dernier figure sur les listes des médicaments à titre de médicament d'exception pour le traitement du psoriasis, tout comme d'autres agents biologiques : l'adalimumab (Humira^{MC}), l'étanercept (Enbrel^{MC}), l'infliximab (Remicade^{MC} et Inflectra^{MC}) et l'ustekinumab (Stelara^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Taltz^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi la documentation examinée, deux publications ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Il s'agit de la publication de Griffith (2015), qui rapporte les résultats à 12 semaines des études UNCOVER 2 et UNCOVER 3, et de celle de Gordon (2016), qui décrit les résultats à 12 semaines de UNCOVER 1 et les résultats à 60 semaines des études UNCOVER 1, 2 et 3. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée afin de soutenir l'analyse pharmacoéconomique.

Les études UNCOVER 1, 2 et 3 ont un devis similaire. Il s'agit d'essais multicentriques de phase III à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et contrôlés avec placebo. Elles ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab pour le traitement du psoriasis en plaques d'intensité modérée à grave chez l'adulte, comparativement au placebo (UNCOVER 1, 2 et 3) mais également à l'étanercept (UNCOVER 2 et 3). Au total,

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 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).

3 866 patients ont participé aux études et leur degré d'atteinte devait correspondre à un score égal ou supérieur à 12 sur l'échelle d'évaluation *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) et à 10 % ou plus de leur surface corporelle. De plus, le score à l'échelle d'évaluation globale de la gravité de la maladie réalisée par l'investigateur (sPGA, *static Physician's Global Assessment*) devait être égal ou supérieur à 3, sur une échelle de 0 à 5, un score élevé signifiant une atteinte cutanée plus grave et un score de 0 signifiant une peau saine sans lésion. Les patients inclus devaient être candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique. Les coparamètres principaux sont la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI75 (c.-à-d. une amélioration d'au moins 75 % du score PASI) et un score à l'échelle sPGA correspondant à la disparition complète ou quasi complète des lésions (score de 0 ou 1), et ce, par rapport au placebo (UNCOVER 1, 2, 3) ou à l'étanercept (UNCOVER 2 et 3).

Pour la phase d'induction, qui s'étend de la semaine 0 à la semaine 12, les patients sous ixékizumab ont reçu une dose de 160 mg, au départ (semaine 0), suivi d'une dose de 80 mg toutes les 2 semaines ou de 80 mg toutes les 4 semaines. Dans UNCOVER 2 et 3, les patients sous étanercept ont reçu une dose de 50 mg deux fois par semaine. Le placebo a été administré à la même fréquence que les traitements actifs.

Pour la phase de maintien, qui s'étend de la semaine 13 à la semaine 60, les patients poursuivaient le traitement selon les particularités suivantes :

- Dans UNCOVER 1 et 2, les patients répondant au traitement par l'ixékizumab (score sPGA de 0 ou 1 à la 12^e semaine) ont été assignés à l'aide d'un plan de retrait à répartition aléatoire pour recevoir soit l'ixékizumab toutes les 4 semaines, l'ixékizumab toutes les 12 semaines ou le placebo.
- Dans UNCOVER 3, les patients qui ont complété la période d'induction pouvaient participer à la phase d'entretien, peu importe le traitement reçu, afin de recevoir l'ixékizumab toutes les 4 semaines. Ainsi, dans ce cas, il n'y avait pas de traitement comparateur avec un placebo.

Les principaux résultats des études UNCOVER 1, 2 et 3, selon l'analyse sur la population en intention de traitement, sont indiqués ci-dessous. Seuls ceux en lien avec la dose recommandée au Canada sont présentés (160 mg à la semaine 0, puis 80 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 12 inclusivement, et 80 mg toutes les 4 semaines par la suite).

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 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).

Principaux résultats d'efficacité de l'ixékizumab à la semaine 12 des études UNCOVER 1, 2 et 3 (Griffiths 2015 et Gordon 2016)

Paramètre d'efficacité ^a	UNCOVER 1		UNCOVER 2			UNCOVER 3		
	IXE (n = 433)	PBO (n = 431)	IXE (n = 351)	ETN (n = 358)	PBO (n = 168)	IXE (n = 385)	ETN (n = 382)	PBO (n = 193)
PASI75 ^{b,c}	89,1 % p = s.s. ^d	3,9 %	89,7 % p = s.s. ^d p = s.s. ^e	41,6 %	2,4 %	87,3 % p = s.s. ^d p = s.s. ^e	53,4 %	7,3 %
Réponse à l'échelle sPGA ^{b,f}	81,8 % p = s.s. ^d	3,2 %	83,2 % p = s.s. ^d p = s.s. ^e	36,0 %	2,4 %	80,5 % p = s.s. ^d p = s.s. ^e	41,6 %	6,7 %
PASI90 ^c	70,9 % p = s.s. ^d	0,5 %	70,7 % p = s.s. ^d p = s.s. ^e	18,7 %	0,6 %	68,1 % p = s.s. ^d p = s.s. ^e	25,7 %	3,1 %
PASI100 ^c	35,3 % p = s.s. ^d	0 %	40,5 % p = s.s. ^d p = s.s. ^e	5,3 %	0,6 %	37,7 % p = s.s. ^d p = s.s. ^e	7,3 %	0 %
Variation du score au DLQI ^g	n.d.	n.d.	-10,4	-7,7	-2,0	-10,2	-8,0	-1,7

IXE : ixékizumab; ETN : étanercept; PBO : placebo; s.s. : statistiquement significatif; n.d. : non disponible

a À l'exception de la variation du score au questionnaire *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), les résultats sont exprimés en proportion de patients.

b Coparamètre principal d'efficacité

c Le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions et de la surface corporelle atteinte dont le score varie de 0 à 72. Les réponses PASI75, PASI90 et PASI100 correspondent respectivement à une amélioration d'au moins 75 % ou 90 % de ce score ou encore à l'élimination complète des lésions.

d Valeur p de la comparaison avec le placebo

e Valeur p de la comparaison avec l'étanercept

f Pourcentage de patients qui obtiennent une réponse au *static Physician's Global Assessment* (sPGA), une évaluation de la gravité de la maladie (échelle de 6 points). La réponse est définie par l'atteinte des scores 0 ou 1 signifiant soit l'élimination complète des lésions ou leur quasi-élimination.

g Variation du score au DLQI par rapport à la valeur de base. Le DLQI est un questionnaire visant à évaluer la qualité de vie. Le score obtenu varie de 0 à 30, la valeur la plus élevée correspondant à une atteinte plus grave. Une variation d'au moins 5 points est jugée cliniquement significative.

Les principaux résultats de la phase de maintien à 60 semaines sont les suivants :

- Les résultats groupés des études UNCOVER 1 et 2 montrent que 78,3 % des patients ont un sPGA de 0 ou de 1 et un PASI75 de 83,3 %.
- Dans UNCOVER 3, 73 % des patients ont un sPGA de 0 ou 1 et un PASI75 de 83 %.

Les éléments clés ciblés lors de l'analyse de ces études sont les suivants :

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate, la population étant comparable entre les groupes.
- Le devis des études ressemble à celui des études récentes portant sur les agents biologiques comme traitement du psoriasis en plaques.
- Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires non seulement entre les différents groupes, mais aussi entre les études. Plus du deux tiers des patients sont des hommes d'environ 45 ans, qui ont un poids approximatif de 92 kg. La valeur PASI au départ est d'environ 20, près de 50 % des patients ont un score sPGA de 4 ou plus et les patients souffraient de psoriasis depuis près de 20 ans. En général, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont considérés comme cliniquement pertinents.
- Bien que la population de l'étude UNCOVER 1 ait davantage été exposée aux agents

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 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).

biologiques ($\approx 40\%$) que celle de l'étude UNCOVER 2 ($\approx 24\%$) et UNCOVER 3 ($\approx 16\%$), les résultats d'efficacité entre les trois études sont d'ampleur comparable.

Les résultats sont consistants entre les trois études pivots. Ils démontrent qu'à 12 semaines, significativement plus de patients sous ixékizumab ont atteint les coparamètres principaux, c'est-à-dire la réponse PASI75 et un score à l'échelle sPGA de 0 ou 1, comparativement au placebo et à l'étanercept. L'ampleur des différences de réponses entre l'ixékizumab et l'étanercept sont importantes et démontrent la supériorité de l'ixékizumab. La réponse au traitement est également rapide, avec près de 50 % des patients sous ixékizumab obtenant une réponse PASI75 à la semaine 4. Par ailleurs, la forte proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI90 avec l'ixékizumab mérite d'être soulignée, sans compter que près de 40 % des patients ont vu leur psoriasis se résorber complètement (PASI100). Un effet favorable sur la qualité de vie est également démontré, puisqu'une réduction d'une ampleur cliniquement significative du score au DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) par rapport à sa valeur initiale est observée. La différence entre l'ixékizumab et le placebo concernant la variation du score DLQI par rapport à la valeur initiale est également cliniquement significative, toutefois, la différence sur la qualité de vie entre les deux agents biologiques ne l'est pas. Pour ce qui est de la phase de maintien, les études montrent que la réponse au traitement s'est maintenue sur une période allant jusqu'à 60 semaines.

Innocuité

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'ixékizumab lors de la période d'induction des trois essais UNCOVER incluent la nasopharyngite et les réactions au point d'injection, principalement l'érythème et la douleur. Les infections sont survenues plus fréquemment chez les sujets exposés à l'ixékizumab (27 % contre 23 % pour le placebo), cependant le taux d'infections graves était similaire entre les groupes. Le profil d'innocuité de l'ixékizumab ne s'est pas distingué de façon substantielle de celui de l'étanercept.

Pour la période de traitement combinant la phase d'induction et de maintien, des cas de maladies inflammatoires de l'intestin sont survenus chez des patients sous ixékizumab (0,1 % pour la maladie de Crohn et 0,2 % pour la colite ulcéreuse), mais pas chez ceux qui ont reçu le placebo. La neutropénie et les infections à candida sont survenues respectivement chez 12 % et 3 % des patients sous ixékizumab. En général, ces cas étaient passagers et n'ont pas mené à l'abandon du traitement.

Méta-analyse en réseau

La méta-analyse en réseau non publiée soumise, qui sert à appuyer l'analyse pharmacoéconomique de ce dossier, a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab à celles d'autres agents biologiques utilisés pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Elle inclut 55 publications qui rapportent les résultats d'environ une trentaine d'études comparant différents agents biologiques (l'adalimumab, l'étanercept, l'infliximab, l'ustekinumab et le sécukinumab) avec le placebo. Les paramètres d'efficacité analysés incluent notamment l'atteinte des réponses PASI75 et PASI90. Le type d'analyse utilisé est adéquat et la stratégie de recherche a permis de répertorier les études pertinentes. Des sources d'hétérogénéité clinique ou méthodologique susceptibles d'influencer les résultats ont été repérées par les auteurs et des analyses de sensibilité ont montré que celles-ci ne faisaient pas varier les 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 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).

Les résultats, qui indiquent les probabilités de chaque médicament et du placebo d'atteindre les différentes réponses PASI, ont été rapportés selon différentes méthodes d'analyses statistiques. Ils montrent généralement que la probabilité d'obtenir une réponse PASI75 ou PASI90 avec l'ixékizumab est supérieure à celle de l'adalimumab, de l'ustékinumab et de l'éta nercept. En contrepartie, la supériorité de l'ixékizumab par rapport au sécukinumab ou à l'infliximab ne peut être confirmée, puisque de façon générale, les intervalles de crédibilité à 95 % des réponses PASI se chevauchent. À la lumière de ces observations, l'INESSS retient la conclusion d'une efficacité similaire au sécukinumab et à l'infliximab, mais incrémentale par rapport à l'adalimumab, l'éta nercept et l'ustékinumab pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave.

Besoin de santé

Il existe actuellement différentes options de traitements systémiques déjà inscrites aux listes pour le traitement du psoriasis, notamment le sécukinumab, un agent doté du même mécanisme d'action que l'ixékizumab. En fonction de ces options disponibles, l'ixékizumab ne comble pas un besoin de santé, mais représente un choix supplémentaire dans cette classe pharmacologique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription reconnaissent unanimement la valeur thérapeutique de l'ixékizumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques qui ont une atteinte modérée à grave et sont candidats à un traitement systémique ou à la photothérapie.

Motifs de la position unanime

- L'ixékizumab est plus efficace que le placebo et que l'éta nercept pour atteindre à court terme les réponses PASI75, PASI90 et PASI100, de même que pour obtenir une disparition ou une quasi-disparition des lésions selon l'échelle sPGA.
- Les études montrent que ces réponses au traitement se sont maintenues sur une période allant jusqu'à 60 semaines.
- L'ixékizumab améliore la qualité de vie des patients de façon cliniquement significative.
- À court terme, le profil d'innocuité de l'ixékizumab ressemble à celui de l'éta nercept.
- À la suite de l'analyse d'une méta-analyse en réseau non publiée, l'ixékizumab est jugé avoir une efficacité similaire au sécukinumab et à l'infliximab, mais incrémentale par rapport à l'adalimumab, à l'éta nercept et à l'ustékinumab.
- Il existe actuellement différentes options de traitements biologiques déjà inscrites aux listes, notamment un autre agent ayant le même mécanisme d'action que l'ixékizumab. Cet agent ne comble donc pas de besoin de santé important.

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

Le prix de vente garanti d'un auto-injecteur ou d'une seringue préremplie contenant 80 mg d'ixékizumab est de 1 519 \$. Son coût de traitement est de 25 823 \$ pour la première année et de 19 747 \$ pour les années subséquentes. Ce coût correspond à l'administration de l'ixékizumab à une dose de 160 mg la première semaine, puis de 80 mg aux 2 semaines pendant 12 semaines, et ensuite de 80 mg aux 4 semaines. Par rapport aux autres 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 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).

biologiques, son coût est supérieur pour la première année et les subséquentes à celui de l'adalimumab (19 999 \$ et 18 570 \$), de l'étanercept (22 976 \$ et 18 683 \$), de l'infliximab (20 800 \$ et 16 900 \$), du sécukinumab (23 175 \$ et 18 540 \$) et de l'ustekinumab (21 560 \$ et 19 404 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée est soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel de l'ixékizumab comparativement à différents agents biologiques remboursés pour le traitement des patients atteints de psoriasis en plaques qui ont une atteinte modérée à grave. Cette analyse s'appuie, entre autres, sur les données d'efficacité de la méta-analyse en réseau.

Dans l'ensemble, l'INESSS estime le devis de cette analyse adéquat. Toutefois, en raison des leur mécanisme d'action semblable et des conclusions de l'INESSS sur la méta-analyse en réseau au regard de leur efficacité relative, le sécukinumab constitue un meilleur comparateur que l'ensemble des agents biologiques remboursés. Ainsi, une analyse de minimisation des coûts comparant ces deux médicaments, appuyée par l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre l'ixékizumab et le sécukinumab, est jugée plus appropriée et est réalisée par l'INESSS.

Analyse de minimisation des coûts comparant l'ixékizumab au sécukinumab pour le traitement des personnes atteintes d'une forme grave de psoriasis en plaques (INESSS)

Médicament	Coût de traitement annuel ^a	
	Première année de traitement	Années subséquentes de traitement
Ixékizumab	25 823 \$	19 747 \$
Sécukinumab	23 175 \$	18 540 \$
Différence	2 648 \$	1 207 \$

a Coût établi selon le prix de la *Liste des médicaments* de juillet 2016 ou selon le prix soumis par le fabricant. Il exclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien ainsi que la marge bénéficiaire du grossiste.

Il ressort de cette analyse que le coût de traitement de l'ixékizumab est plus élevé que celui du sécukinumab d'environ 11 % et 7 % respectivement pour la première année et les subséquentes,. Pour cette raison, l'INESSS est d'avis que l'ixékizumab ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement des personnes atteintes d'une forme grave de psoriasis en plaques.

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)

Outre les considérations avancées dans la section traitant du besoin de santé, aucun autre élément n'a été relevé.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement de l'ixékizumab pour le traitement des patients atteints de psoriasis en plaques qui ont une atteinte modérée à grave. Elle repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des données publiées et non publiées et l'avis d'experts. Dans cette analyse, il est supposé que :

- La prévalence du psoriasis en plaques est de 1,7 %.

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 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).

- La proportion de personnes diagnostiquées avec une atteinte modérée à grave et sous traitement serait de █ %, ce qui correspond à █ personnes traitées pour la première année. Ce nombre augmenterait de █ % par année.
- Les parts de marché de l'ixékizumab seraient d'environ █ %, █ % et █ % pour les 3 années suivant son inscription. Elles proviendraient de █.

Impact budgétaire de l'inscription de Taltz^{MC} à la *Liste des médicaments* pour le traitement des personnes atteintes de psoriasis en plaques

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant ^b	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Nombre de personnes	█	█	█	█
INESSS ^c	RAMQ	1 108 785 \$	2 128 589 \$	3 002 223 \$	6 239 597 \$
	Nombre de personnes	49	93	132	274
IMPACT NET^d					
Fabricant ^b	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			█ \$
INESSS ^c	RAMQ	125 026 \$	243 565 \$	358 314 \$	726 905 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^e			545 336 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^f			909 608 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations sont effectuées quant au remboursement de l'ixékizumab pour le traitement des personnes atteintes d'une forme modérée à grave de psoriasis en plaques.
- c Les estimations sont effectuées quant au remboursement de l'ixékizumab pour le traitement des personnes atteintes d'une forme grave seulement de psoriasis en plaques.
- d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Les estimations retiennent des prises de parts de marché 25 % inférieures pour l'ixékizumab.
- f Les estimations retiennent des prises de parts de marché 25 % supérieures pour l'ixékizumab.

Dans l'ensemble, la majorité des hypothèses émises par le fabricant sont réalistes. L'INESSS a toutefois effectué de nouvelles prévisions en modifiant les aspects suivants :

- Patients admissibles à recevoir de l'ixékizumab : Seuls ceux atteints d'une forme grave de psoriasis en plaques seraient admissibles. Leur nombre plus faible, tout comme leur accroissement au cours des 3 prochaines années, sont estimés à partir des données de facturation de la RAMQ pour la période allant du 30 septembre 2015 au 1^{er} octobre 2016.
- Parts de marché des comparateurs : Ces parts et leur évolution sur 3 ans ont été modifiées, estimées à partir des 5 dernières années des données de facturation de la RAMQ.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription de Taltz^{MC} à la *Liste des médicaments* engendrerait des coûts additionnels sur le budget de la RAMQ estimés à environ 727 000 \$ pour les 3 prochaines années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis de ne pas inscrire l'ixékizumab aux listes 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 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).

médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques.

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

Motifs de la position unanime

- L'ixékizumab est plus efficace que le placebo et que l'étanercept pour réduire la symptomatologie du psoriasis en plaques, notamment pour faire disparaître complètement ou quasi complètement les lésions cutanées.
- Les études montrent que ces réponses au traitement se sont maintenues sur une période allant jusqu'à 60 semaines.
- L'ixékizumab améliore la qualité de vie des patients de façon cliniquement significative.
- À court terme, le profil d'innocuité de l'ixékizumab ressemble à ceux de l'étanercept.
- Étant donné les autres médicaments disponibles, cet agent ne comble pas de besoin de santé important.
- Comparativement au sécukinumab, un médicament qui a une efficacité et une innocuité jugées similaires, le coût de traitement de l'ixékizumab est environ 11 % et 7 % plus élevé pour la première année et les subséquentes, respectivement; ce dernier n'est donc pas jugé efficient.
- Son inscription pour le psoriasis en plaques de forme grave engendrerait des coûts additionnels au budget de la RAMQ de l'ordre de 727 000 \$ pour les 3 prochaines années.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et coll.** Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):345-56.
- **Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et coll.** Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015 Aug 8;386(9993):541-51.

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 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).

3 AVIS AVEC CONDITIONS

EPCLUSA^{MC} – Hépatite C chronique

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Epclusa

Dénomination commune : sofosbuvir / velpatasvir

Fabricant : Gilead

Forme : comprimé

Teneur : 400 mg - 100 mg

Avis d'inscription aux listes des médicaments – médicament d'exception (hépatite C chronique - cirrhose décompensée)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – médicament d'exception – avec conditions (hépatite C chronique - sans cirrhose décompensée)

RECOMMANDATION (HÉPATITE C CHRONIQUE - CIRRHOSE DÉCOMPENSÉE)

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Epclusa^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée.

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ en association avec la ribavirine, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique qui présentent une cirrhose décompensée.

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 12 semaines.

RECOMMANDATION (HÉPATITE C CHRONIQUE - SANS CIRRHOSE DÉCOMPENSÉE)

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Epclusa^{MC} aux listes des médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients qui ne présentent pas de cirrhose décompensée, selon une approche séquentielle en deux temps, et synchronisée avec celle du remboursement d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak, si la condition suivante est respectée et selon les indications reconnues proposées ci-après.

Condition

- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement (première séquence)

- ♦ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique qui présentent une fibrose hépatique légère (score Metavir de F1) et au moins un facteur de mauvais pronostic, une fibrose hépatique modérée (score Metavir de F2), une fibrose hépatique grave (score Metavir de F3) ou une cirrhose compensée (score Metavir de F4).

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 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).

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 12 semaines.

Les facteurs de mauvais pronostic sont définis ainsi :

- manifestations extra-hépatiques graves de l'hépatite C (ex. cryoglobulinémie mixte de type II ou III avec atteintes d'organes, vasculite, néphropathie, lymphome non hodgkinien à cellules B);
- co-infection par le VIH ou le VHB;
- autre maladie du foie (ex. stéato-hépatite non alcoolique);
- diabète de type 2;
- porphyrie cutanée tardive.

Indication reconnue pour le paiement (deuxième séquence)

L'indication reconnue pour le paiement d'Epclusa^{MC} deviendrait la suivante :

- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique qui ne présentent pas de cirrhose décompensée.

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 12 semaines.

À l'intention du public

Epclusa^{MC} est utilisé pour traiter les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6, maladie grave dont la progression est différente d'une personne à l'autre. Certaines seront rapidement aux prises avec des complications au foie et d'autres complications à plus long terme. Ces dernières peuvent mener au décès. L'objectif du traitement est la guérison complète de l'infection, c'est-à-dire l'impossibilité de pouvoir détecter la présence du virus de l'hépatite C (VHC) 12 semaines après la dernière dose du traitement.

Actuellement, l'usage d'un traitement sans interféron est privilégié chez les patients, lorsque celui-ci est disponible, puisque ce médicament entraîne des effets indésirables importants et est associé à de multiples contre-indications. Les patients atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1, 2 ou 3 sont les seuls à avoir accès à un traitement sans interféron. À l'heure actuelle, aucun traitement sans interféron n'est inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotypes 4, 5 ou 6.

Epclusa^{MC} est un traitement sans interféron qui est administré pendant 12 semaines chez tous les patients et qui doit être combiné à la ribavirine seulement chez ceux qui ont une cirrhose décompensée. Des pourcentages de guérison importants chez tous les patients atteints d'hépatite C chronique lui sont associés, peu importe le génotype et les caractéristiques des personnes atteintes. En fait, l'efficacité d'Epclusa^{MC} est semblable à celle des principales options utilisées pour traiter le VHC de génotype 1 et supérieure à celle privilégiée pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotypes 2 ou 3. De plus, Epclusa^{MC} cause peu d'effets indésirables. Ainsi, il répond à un besoin de santé chez plusieurs patients atteints d'hépatite C chronique.

Le coût de traitement par patient de ce médicament est élevé, mais comparable à celui des traitements remboursés. Compte tenu des bénéfices importants qu'Epclusa^{MC} apporte, le rapport entre son coût et son efficacité est peu important, quelles que soient les populations considérées.

Epclusa^{MC} représente la première option thérapeutique évaluée pour le traitement de hépatite C chronique et son usage est recommandé pour tous les patients, peu importe leur génotype. Sa posologie est simple sa durée de traitement, courte. De plus, il est très efficace et bien toléré. Pour ces raisons, il est attendu que le nombre de patients à traiter sera élevé. Ainsi, un 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 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).

important serait lié à l'inscription d'Epclusa^{MC}. C'est pour cette raison que l'INESSS recommande le remboursement en deux séquences, afin de prioriser les personnes qui présentent une maladie hépatique plus avancée, et ce, de façon équitable pour tous les génotypes. En effet, l'urgence de traiter se détermine davantage en fonction du stade de la maladie (gravité de l'atteinte hépatique) que du génotype. De plus, la recommandation est accompagnée d'une condition, soit que le fabricant contribue à l'atténuation du fardeau économique sur le système de santé en ce qui a trait au traitement de l'hépatite C chronique pour l'ensemble des génotypes.

Cependant, pour les patients avec une cirrhose décompensée, l'inscription d'Epclusa^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour tous les génotypes est recommandée, car le fait de retarder l'accès à une molécule d'efficacité élevée pourrait porter préjudice à ces patients, puisque l'évolution de la maladie est rapide et leur état de santé, grave.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Epclusa^{MC} est un comprimé d'association à doses fixes de sofosbuvir et de velpatasvir. Le sofosbuvir est un inhibiteur de la polymérase NS5B du VHC, tandis que le velpatasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A du VHC. Ils inhibent la réplication virale dans les cellules hôtes infectées. Epclusa^{MC} est indiqué « pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes qui ne sont pas atteints de la cirrhose ou qui souffrent d'une cirrhose compensée » et « en association avec la ribavirine pour le traitement d'une infection chronique par le VHC chez les adultes qui souffrent d'une cirrhose décompensée ».

Actuellement, plusieurs associations sont inscrites sur les listes des médicaments, à certaines conditions pour le traitement des patients atteints d'hépatite C chronique. Le tableau suivant résume les options disponibles pour chacun des génotypes.

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 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).

Médicaments actuellement utilisés et inscrits, à certaines conditions, sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6

Génotype du VHC	Dénomination commune (nom commercial) ^a
Génotype 1 ^b	Lédipasvir / sofosbuvir (Harvoni ^{MC}) avec ou sans ribavirine (Ibavir ^{MC})
	Ombitasvir / paritaprévir / ritonavir combiné au dasabuvir sodique (Holkira ^{MC} Pak) avec ou sans ribavirine (Ibavir ^{MC} , Modériba ^{MC})
	Sofosbuvir (Sovaldi ^{MC}) avec une association ribavirine / interféron (Pegetron ^{MC} , Pegetron Clearklik ^{MC} , Pegasys RBV ^{MC} , Pegasys RBV ProClick ^{MC})
Génotype 2	Sofosbuvir (Sovaldi ^{MC}) avec ribavirine (Ibavir ^{MC})
Génotype 3 ^c	
Génotype 4 ^d	Sofosbuvir (Sovaldi ^{MC}) avec une association ribavirine / interféron (Pegetron ^{MC} , Pegetron Clearklik ^{MC} , Pegasys RBV ^{MC} , Pegasys RBV ProClick ^{MC})
Génotype 5	Ribavirine/interféron (Pegetron ^{MC} , Pegetron Clearklik ^{MC} , Pegasys RBV ^{MC} , Pegasys RBV ProClick ^{MC})
Génotype 6	

- a Options de traitement actuellement inscrites sur les listes des médicaments de juin 2016. Celles-ci sont énumérées en ordre alphabétique.
- b L'association elbasvir / grazoprévir (Zepatier^{MC}) a fait l'objet d'une recommandation par l'INESSS en juillet 2016, mais le ministre a reporté sa décision en raison d'un processus de négociation d'une entente d'inscription.
- c Le daclatasvir (Daklinza^{MC}) combiné à Sovaldi^{MC} a fait l'objet d'une recommandation par l'INESSS en février 2016 pour le traitement du VHC génotype 3, mais le ministre a reporté sa décision en raison d'un processus de négociation d'une entente d'inscription.
- d L'association ombitasvir / paritaprévir / ritonavir (Technivie^{MC}) combinée à la ribavirine ainsi que Zepatier^{MC} ont fait l'objet d'une recommandation par l'INESSS en avril 2016 et en juillet 2016, respectivement. Le ministre a également reporté sa décision concernant ces derniers.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études ASTRAL-1 (Feld 2015), ASTRAL-2 et ASTRAL-3 (Foster 2015) ainsi qu'ASTRAL-4 (Curry 2015) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Hépatite C chronique de génotypes 1, 2, 4, 5 ou 6, sans cirrhose décompensée

L'étude ASTRAL-1 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlé par placebo, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement de 12 semaines avec Epclusa^{MC}. Elle a été réalisée chez 740 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1, 2, 4, 5 ou 6. Ceux-ci n'avaient jamais été traités ou avaient déjà eu un échec thérapeutique avec un traitement antérieur contenant de l'interféron associé à la ribavirine ou non. Certains patients étaient atteints d'une cirrhose compensée et aucun n'était co-infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). De plus, ils devaient présenter une charge virale d'au moins 10 000 UI / ml. Les patients ayant déjà reçu un inhibiteur NS5B ou NS5A étaient exclus. Les patients porteurs du VHC de génotypes 1, 2, 4 ou 6 ont été répartis aléatoirement selon un rapport 5 :1 pour recevoir : Epclusa^{MC} à raison d'une dose quotidienne de 400 mg – 100 mg pour 12 semaines ou un placebo. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le génotype du VHC (1, 2, 4 ou 6) et la présence ou non d'une cirrhose compensée. Il est à noter que les patients atteints du VHC de génotype 5 n'ont pas été répartis aléatoirement et ont tous reçu le traitement actif. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant atteint une réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12). Une analyse statistique de supériorité par rapport à un seuil préétabli fixé à 85 % a été effectuée. La présence d'un groupe recevant un placebo n'avait

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 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).

pas pour objectif de comparer les pourcentages de RVS12 avec le groupe traité, mais visait à comparer les profils d'effets indésirables respectifs. Les principaux résultats obtenus chez la population en intention de traiter figurent au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité d'Epclusa^{MC} dans l'étude ASTRAL-1 (Feld 2015)^a

Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12) (pourcentage de patients)	Epclusa ^{MC b}	Intervalle de confiance à 95 %
Population globale (n = 624)	99 %	97,9 % à 99,6 %
Sans cirrhose (n = 501)	99 %	97,7 % à 99,7 %
Avec cirrhose compensée (n = 121)	99,2 %	95,5 % à 100 %
Naïfs (n = 423)	98,8 %	97,3 % à 99,6 %
Non répondeurs ^c (n = 201)	99,5 %	97,3 % à 100 %
VHC de génotype 1a (n = 210)	98,1 %	95,2 % à 99,5 %
Sans cirrhose (n = 161)	97,5 %	93,8 % à 99,3 %
Avec cirrhose compensée (n = 49)	100 %	92,7 % à 100 %
Naïfs (n = 132)	97 %	92,4 % à 99,2 %
Non répondeurs ^c (n = 78)	100 %	95,4 % à 100 %
VHC de génotype 1b (n = 118)	99,2 %	95,4 % à 100 %
Sans cirrhose (n = 94)	100 %	96,2 % à 100 %
Avec cirrhose compensée (n = 24)	95,8 %	78,9 % à 99,9 %
Naïfs (n = 86)	100 %	95,8 % à 100 %
Non répondeurs ^c (n = 32)	96,9 %	83,8 % à 99,9 %
VHC de génotype 2 (n = 104)	100 %	96,5 % à 100 %
Sans cirrhose (n = 93)	100 %	96,1 % à 100 %
Avec cirrhose compensée (n = 10)	100 %	69,2 % à 100 %
Naïfs (n = 79)	100 %	95,4 % à 100 %
Non répondeurs ^c (n = 25)	100 %	86,3 % à 100 %
VHC de génotype 4 (n = 116)	100 %	96,9 % à 100 %
Sans cirrhose (n = 89)	100 %	95,9 % à 100 %
Avec cirrhose compensée (n = 27)	100 %	87,2 % à 100 %
Naïfs (n = 64)	100 %	94,4 % à 100 %
Non répondeurs ^c (n = 52)	100 %	93,2 % à 100 %
VHC de génotype 5 (n = 35)	97,1 %	85,1 % à 99,9 %
Sans cirrhose (n = 29)	96,6 %	82,2 % à 99,9 %
Avec cirrhose compensée (n = 5)	100 %	47,8 % à 100 %
Naïfs (n = 24)	95,8 %	78,9 % à 99,9 %
Non répondeurs ^c (n = 11)	100 %	71,5 % à 100 %
VHC de génotype 6 (n = 41)	100 %	91,4 % à 100 %
Sans cirrhose (n = 35)	100 %	90 % à 100 %
Avec cirrhose compensée (n = 6)	100 %	54,1 % à 100 %
Naïfs (n = 38)	100 %	90,7 % à 100 %
Non répondeurs ^c (n = 3)	100 %	29,2 % à 100 %

a Le pourcentage de RVS12 est de 0 % dans le groupe recevant le placebo.

b Epclusa^{MC} administré une fois par jour pendant 12 semaines.

c Patients ayant présenté un échec thérapeutique relatif à un traitement antérieur contenant de l'interféron, associé ou non à la ribavirine.

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 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).

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

- Cette étude est de faible niveau de preuve, car aucune analyse statistique n'est effectuée contre le traitement comparateur pour ce qui est de l'évaluation de l'efficacité. Toutefois, compte tenu de l'objectif d'évaluation principal, estimé robuste, ce devis est jugé acceptable.
- Le nombre de patients atteints du VHC de génotypes 1, 2, ou 4 inclus est suffisant, mais le nombre de patients atteints du VHC de génotypes 5 ou 6 est faible.
- Peu de patients ont été perdus de vue au suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. La majorité d'entre eux n'avaient jamais reçu de traitement (environ 70 %) et près de 20 % des sujets étaient atteints d'une cirrhose compensée. La population étudiée représente bien celle qui serait traitée au Québec, ce qui appuie la validité externe.
- L'objectif d'évaluation principal, la RVS12, est jugé pertinent dans le contexte du traitement de l'hépatite C chronique.
- Le seuil prédéfini de 85 % est jugé acceptable, car il correspond à un pourcentage élevé de RVS12.

Les résultats montrent qu'Epclusa^{MC}, administré pendant 12 semaines, entraîne une RVS12 chez 99 % des sujets de la population globale. La supériorité statistique de cette thérapie est démontrée par rapport au seuil préétabli. Le pourcentage de RVS12 rapporté chez les personnes atteintes de cirrhose compensée est semblable à celui des sujets sans cirrhose. Ces résultats sont jugés cliniquement significatifs chez les patients atteints du VHC de génotypes 1, 2 ou 4, qu'ils soient cirrhotiques ou non ou qu'ils aient déjà été traités pour le VHC ou non. En ce qui a trait aux patients atteints du VHC de génotypes 5 ou 6, bien qu'ils soient peu nombreux, les pourcentages de RVS12 obtenus à leur égard sont très élevés, rassurants et comparables à ceux observés dans les autres génotypes.

Le pourcentage d'échec virologique dans cet essai est faible (<1 %). Les données provenant d'une analyse de sous-groupes montrent que 99 % des patients présentant initialement une mutation NS5A ont obtenu une RVS12. Ainsi, les bénéfices d'Epclusa^{MC} sont observés indépendamment de la présence de mutations, et ce, quel que soit le génotype du VHC.

Hépatite C chronique de génotypes 2 ou 3, sans cirrhose décompensée

Les études ASTRAL-2 et ASTRAL-3 sont deux essais de phase III de non-infériorité, multicentriques, à répartition aléatoire et sans insu. Elles ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité d'Epclusa^{MC} administré pendant 12 semaines à celles de l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine administrée pendant 12 semaines ou 24 semaines. Elles ont été réalisées chez 266 et 552 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotypes 2 ou 3, respectivement. Ceux-ci n'avaient jamais été traités ou avaient déjà eu un échec thérapeutique avec un traitement antérieur contenant de l'interféron associé à la ribavirine ou non, certains étaient atteints d'une cirrhose compensée et aucun n'était co-infecté par le VIH-1. Dans les deux études, les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1 pour recevoir : Epclusa^{MC} pendant 12 semaines ou l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine pendant 12 semaines (génotype 2) ou 24 semaines (génotype 3). La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la présence ou l'absence d'une cirrhose et l'usage d'un traitement antérieur ou non. L'objectif d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu une RVS12. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée pour ce qui est d'Epclusa^{MC} par rapport au groupe comparateur si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre 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 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).

groupes quant au pourcentage de RVS12 est supérieure à -10 %. Par ailleurs, si la non-infériorité est démontrée, la supériorité est également évaluée. Celle-ci est démontrée si la valeur p associée à la différence entre les groupes est inférieure à 0,05. Le tableau suivant fait état des principaux résultats obtenus, chez la population en intention de traiter.

Principaux résultats en matière d'efficacité des études ASTRAL-2 et ASTRAL-3 (Foster 2015)

Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12) (pourcentage de patients)	Epclusa ^{MC} ^a	Sovaldi ^{MC} / ribavirine ^b	Différence entre les groupes (IC95 %) valeur p
VHC de génotype 2	99 % ^d (n = 134)	94 % (n = 132)	5,2 % (0,2 % à 10,3 %) p = 0,02
VHC de génotype 3	95 % (n = 277)	80 % (n = 275)	14,8 % (9,6 % à 20 %) p < 0,001
Sans cirrhose	97 % (n = 197)	87,2 % (n = 187)	9,8 %
Avec cirrhose compensée	91,3 % (n = 80)	66,3 % (n = 83)	25 %
Naïfs	97,1 % (n = 206)	86,3 % (n = 204)	10,8 %
Non répondants ^c	90,1 % (n = 71)	63,4 % (n = 71)	26,8 %

a Epclusa^{MC} administré une fois par jour pendant 12 semaines.

b Association Sovaldi^{MC} / ribavirine administrée pendant 12 semaines (génotype 2) ou 24 semaines (génotype 3).

c Patients ayant présenté un échec thérapeutique relatif à un traitement antérieur contenant de l'interféron, associé ou non à la ribavirine.

Ces études indiquent un niveau de preuve élevé puisque leur devis est comparatif et que l'absence d'insu n'est pas un enjeu en raison du paramètre d'évaluation principal jugé robuste et non soumis à la subjectivité. Le choix des traitements comparateurs et les durées de traitements sont adéquats et le nombre de patient est suffisant.

Chez les patients atteints du VHC de génotype 2, les résultats démontrent qu'Epclusa^{MC}, administré pendant 12 semaines, entraîne une RVS12 chez 99 % des sujets, comparativement à 94 % de ceux recevant le traitement comparateur. La non-infériorité d'Epclusa^{MC} est démontrée, de même que sa supériorité statistique, par rapport à l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine. Il est à noter qu'aucun des patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 n'a eu d'échec virologique dans le groupe recevant Epclusa^{MC}. De fait, une seule personne a abandonné l'étude après une dose de ce traitement en raison d'un effet indésirable. La présence de mutations initiales NS5A ne semble pas avoir influé sur les pourcentages de réponse puisque près de 60 % des sujets ayant reçu Epclusa^{MC} en présentaient une.

Chez les patients atteints du VHC de génotype 3, les résultats démontrent qu'Epclusa^{MC} entraîne une RVS12 chez 95 % des patients, comparativement à 80 % de ceux recevant le traitement comparateur. La non-infériorité d'Epclusa^{MC} est démontrée, de même que sa supériorité statistique, par rapport à l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine. Des 277 sujets qui ont reçu Epclusa^{MC}, 11 personnes (4 %) ont eu un échec virologique, ce qui constitue une faible proportion. Le pourcentage de patients présentant une RVS12 diminue lorsque ceux-ci ont une cirrhose compensée (91 %), comparativement à ceux qui n'en n'ont pas (97 %). Toutefois, ce pourcentage est de 25 % supérieur à celui observé dans le groupe qui recevait l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine. Le même signal est perçu chez les patients ayant reçu un traitement antérieur, comparativement à ceux n'en ayant jamais reçu. Les données provenant d'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 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).

analyse de sous-groupes montrent que 88 % des patients atteints du VHC de génotype 3 qui s'accompagne des mutations NS5A initiales (n = 43) obtiennent une RVS12, comparativement à 97 % de ceux qui n'en ont pas (n = 231).

Hépatite C chronique de génotypes 1 à 6, cirrhose décompensée

L'étude ASTRAL-4 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de différentes modalités de traitement avec Eplusa^{MC}, en association ou non avec la ribavirine, chez 267 patients atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6. Ces personnes étaient atteintes d'une cirrhose décompensée (score de Child-Pugh B) et aucune n'était co-infectée par le VIH-1. Les patients ayant déjà reçu une transplantation hépatique ou un inhibiteur NS5B ou NS5A étaient exclus. Les sujets ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1:1 pour recevoir un traitement d'Eplusa^{MC} pendant 12 semaines, pendant 24 semaines ou durant 12 semaines, en association avec la ribavirine. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le génotype du VHC. L'objectif d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu une RVS12. À noter que cette étude n'a pas la puissance suffisante pour effectuer des comparaisons au regard des pourcentages de RVS12 entre les trois groupes. Seuls les résultats relatifs à Eplusa^{MC} donné en association avec la ribavirine sont retenus puisqu'il s'agit du seul régime thérapeutique recommandé par Santé Canada chez les patients qui présentent une cirrhose décompensée. Les principaux résultats obtenus, chez la population en intention de traiter, figurent au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ASTRAL-4 (Curry 2015)

Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12) (pourcentage de patients)	Eplusa ^{MC} / ribavirine ^a	Intervalle de confiance à 95 %
Population globale (n = 87)	94 %	87 % à 98 %
VHC de génotype 1a (n = 54)	94 %	85 % à 99 %
VHC de génotype 1b (n = 14)	100 %	77 % à 100 %
VHC de génotype 2 (n = 4)	100 %	40 % à 100 %
VHC de génotype 3 (n = 13)	85 %	55 % à 98 %
VHC de génotype 4 (n = 2)	100 %	16 % à 100 %
VHC de génotype 5 (n = 0)	s.o.	s.o.
VHC de génotype 6 (n = 0)	s.o.	s.o.

a Eplusa^{MC} et ribavirine administrés pendant 12 semaines.

s.o. Sans objet

Cette étude est de faible niveau de preuve, car son devis est sans traitement comparateur. Toutefois, compte tenu du contexte de la maladie et de l'objectivité du paramètre d'évaluation principal, ce devis est jugé acceptable. Le nombre de patients porteurs du VHC de génotype 1 inclus est suffisant, mais le nombre de patients atteints du VHC de génotypes 2, 3, 4 dans le groupe d'intérêt est faible, voire nul pour le génotype 5 ou 6. Cependant, la prévalence de ces génotypes est plus faible chez les patients atteints d'hépatite C chronique de même que la coexistence d'une cirrhose décompensée. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et la population étudiée représente bien celle qui serait traitée au Québec, ce qui appuie la validité externe.

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 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).

Les résultats démontrent qu'Epclusa^{MC}, administré en association avec la ribavirine pendant 12 semaines, entraîne une RVS12 chez 94 % des sujets atteints d'hépatite C chronique qui ont une cirrhose décompensée. Lorsque les résultats sont analysés par génotype, les pourcentages de RVS12 semblent se maintenir, peu importe le génotype. Le pourcentage de RVS12 observé au sein du groupe atteint du VHC de génotype 3 tend à être légèrement inférieur à ceux des autres génotypes, mais cette différence est attendue compte tenu des pourcentages de réponses généralement plus faibles observés chez cette population.

Au total, seulement 3 patients (3 %) ayant reçu l'association Epclusa^{MC} / ribavirine ont présenté un échec virologique. De plus, des améliorations au niveau de la fonction hépatique ont été notées. En effet, des patients pour qui ces résultats étaient disponibles et qui ont reçu Epclusa^{MC} en association avec la ribavirine pendant 12 semaines, 41 % (33 / 81 patients) ont vu leur score Child-Pugh s'améliorer et 51 % (41 / 81 sujets) ont eu un meilleur score *Model for end-stage liver disease* (MELD) par rapport aux valeurs initiales. De l'avis d'experts consultés, les résultats obtenus quant à paramètres sont d'importance clinique puisqu'ils reflètent une amélioration significative de l'état de santé des patients.

L'INESSS déplore le faible nombre de patients inclus dans certains sous-groupes ou l'absence de patients dans d'autres. Toutefois, les résultats apparaissent rassurants puisque la présence d'une cirrhose décompensée ne semble pas réduire les pourcentages de réponse au traitement. Ainsi, l'INESSS est d'avis que l'extrapolation des résultats en matière d'efficacité obtenus dans ASTRAL-4 est possible pour les génotypes dont la prévalence est plus faible.

Innocuité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu Epclusa^{MC} lors des études citées précédemment sont les maux de tête, la fatigue, les nasopharyngites et les nausées. Ceux-ci sont principalement d'intensité légère. Il y a eu peu d'effets indésirables graves liés au traitement, et les abandons en raison de la toxicité sont rares.

Par ailleurs, dans les études ASTRAL-2 et ASTRAL-3, les patients recevant Epclusa^{MC} ont relaté moins d'effets indésirables que ceux qui recevaient l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine. Ce profil d'innocuité favorable était prévisible puisqu'il est connu que l'usage de la ribavirine s'accompagne d'effets indésirables caractéristiques et notables comme l'anémie ou la fatigue. D'ailleurs, l'usage concomitant d'Epclusa^{MC} avec la ribavirine chez les patients présentant une cirrhose décompensée a entraîné des effets indésirables semblables. Dans cette population, des réactions graves sont répertoriées, mais leur survenue semble peu fréquente et comparable entre les groupes. Ainsi, Epclusa^{MC} est bien toléré, quel que soit le stade de fibrose, ainsi qu'en présence ou non d'une cirrhose décompensée.

Hépatite C chronique – comparaison avec les autres traitements

Selon les lignes directrices de l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) de 2016 et les experts consultés, tous les patients traités pour une hépatite C chronique devraient recevoir une association de médicaments sans interféron, lorsque celle-ci est disponible, en raison d'un profil d'innocuité plus favorable.

Actuellement, il n'existe pas de données comparatives entre Epclusa^{MC} et les associations ne contenant pas d'interféron, pour tous les génotypes. En effet, seules les comparaisons directes (ASTRAL-2 et ASTRAL-3) permettent à l'INESSS de conclure sur l'efficacité comparative

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 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).

d'Epclusa^{MC} par rapport à l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine chez les patients porteurs du VHC de génotypes 2 ou 3 ne présentant pas de cirrhose décompensée. Ainsi, à la lumière des données disponibles et compte tenu des limites inhérentes aux comparaisons naïves, l'INESSS considère que les associations sans interféron indiquées pour un génotype sont d'efficacité semblable sauf dans les cas où une comparaison directe est disponible entre les traitements. L'INESSS est conscient des limites que cette affirmation comporte puisque des différences subsistent entre les traitements, notamment en ce qui a trait aux profils d'innocuité, aux modalités d'administration, au nombre de prises quotidiennes, aux durées de traitement et aux profils d'interactions médicamenteuses. Toutefois, il juge que les différences entre ces associations ne sont plus considérées comme des avantages inhérents au produit. Ainsi, il est d'avis qu'une approche d'individualisation de la thérapie en fonction des caractéristiques des patients doit être adoptée pour le traitement de l'hépatite C chronique.

Besoin de santé

L'usage d'un traitement sans interféron est privilégié chez les patients atteints d'hépatite C chronique puisque ce médicament entraîne des effets indésirables importants et est associé à de multiples contre-indications. À ce jour, en l'absence d'une cirrhose décompensée, les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 ont accès à des options thérapeutiques sans interféron (Harvoni^{MC} ou Hekira^{MC} Pak, avec ou sans ribavirine). Pour les patients porteurs du VHC de génotype 2, l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine est disponible, tandis que chez ceux atteints du VHC de génotype 3, seuls ceux ayant déjà été traités peuvent recevoir l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine. Pour les patients sans cirrhose décompensée porteurs du VHC de génotypes 2 ou 3, Epclusa^{MC} a engendré des pourcentages de guérison supérieurs à l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine. Aucun traitement sans interféron n'est actuellement inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotypes 4, 5 ou 6. En ce qui concerne les patients atteints d'une cirrhose décompensée, seuls ceux de génotypes 1, 2 ou 3 peuvent recevoir un traitement sans interféron. Ainsi, l'accessibilité à un traitement sans interféron pour tous les patients constituerait un avantage. Epclusa^{MC} possède une durée de traitement courte (12 semaines pour l'ensemble des patients), mais comparable néanmoins à certains traitements déjà disponibles pour certains génotypes. De plus, il affiche des pourcentages d'efficacité élevés, peu importe le génotype et les caractéristiques de base des patients, en plus d'avoir un profil d'innocuité sécuritaire. Par rapport aux options remboursées en ce moment, il représenterait une option additionnelle de traitement pour l'hépatite C chronique de génotype 1, option plus efficace pour les génotypes 2 ou 3 chez les patients ayant déjà été traités, ainsi qu'une première option sans interféron pour les patients porteurs du VHC de génotype 3 naïfs, 4, 5 ou 6. L'inscription d'Epclusa^{MC} viendrait donc combler un besoin de santé important chez plusieurs patients atteints d'hépatite C chronique. En outre, le besoin est particulièrement important pour les patients qui présentent une cirrhose décompensée puisque leur état évolue rapidement et tout délai supplémentaire peut leur porter préjudice.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'Epclusa^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'hépatite C chronique.

Motifs de la position unanime

- Bien que certaines études soient de faible niveau de preuve, les membres jugent

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 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).

que les résultats rapportés sont fiables, compte tenu du contexte de la maladie, de la faible prévalence de certaines populations et de l'objectif d'évaluation principal qui cible une guérison complète de l'hépatite C chronique.

- Epclusa^{MC} entraîne une RVS12 chez une proportion très élevée de sujets atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6, qu'ils aient une cirrhose compensée ou ne présentent pas de cirrhose ou qu'ils aient déjà été traités pour le VHC ou non.
- Pour les patients n'étant pas aux prises avec une cirrhose décompensée et porteurs du VHC de génotypes 2 ou 3, Epclusa^{MC} a affiché des pourcentages de RVS12 supérieurs à l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine.
- Lorsqu'utilisé en concomitance avec la ribavirine pour le traitement des patients présentant une cirrhose décompensée, l'usage d'Epclusa^{MC} entraîne une RVS12 chez une proportion très élevée de sujets. Malgré le faible nombre de patients inclus dans certains sous-groupes ou l'absence de patients dans d'autres, les résultats semblent rassurants puisque la présence d'une cirrhose décompensée ne semble pas réduire les pourcentages de réponse au traitement.
- Le pourcentage d'échec virologique est faible, même chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3.
- La présence de mutations initiales NS5A ne semble pas être un facteur de moins bonne réponse au traitement.
- Epclusa^{MC} est bien toléré, quel que soit le stade de fibrose, ainsi qu'en présence ou non d'une cirrhose décompensée.
- L'accès à une molécule d'efficacité élevée, sans interféron, répond à un besoin de santé pour plusieurs populations de patients atteints d'une hépatite C chronique. Le besoin est particulièrement important chez les patients qui ont une cirrhose décompensée puisque leur état évolue rapidement, et tout délai supplémentaire peut leur porter préjudice. De plus, son administration à raison d'une posologie unique - en l'absence de cirrhose décompensée - simplifie la prise en charge de cette condition.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé d'Epclusa^{MC} est de 714,29 \$. Son coût de traitement pour 12 semaines est de 60 000 \$ chez tous les patients sans cirrhose décompensée. Il varie de 63 045 \$ à 63 654 \$ lorsqu'il est utilisé en association avec la ribavirine pour le traitement des patients qui présentent une cirrhose décompensée. En ce qui a trait aux comparateurs, les coûts de traitement varient selon le génotype, la durée de traitement, l'utilisation ou non de la ribavirine et le fait que le patient ait déjà été traité ou non. Les comparateurs se déclinent comme suit :

- Génotype 1 : le coût d'un traitement varie de 44 667 \$ à 134 000 \$ avec Harvoni^{MC}, de 55 860 \$ à 119 028 \$ avec Holkira^{MC} Pak et de 59 513 \$ à 59 987 \$ avec l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine / interféron.
- Génotype 2 : le coût d'un traitement avec Sovaldi^{MC} et Ibavyr^{MC} varie de 58 044 \$ à 58 656 \$.
- Génotype 3 : le coût d'un traitement avec Sovaldi^{MC} et Ibavyr^{MC} varie de 116 090 \$ à 117 308 \$.
- Génotype 4 : le coût de traitement avec l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine / interféron varie de 59 513 \$ à 59 987 \$.
- Génotypes 5 et 6 : le coût de traitement avec l'association ribavirine / interféron varie de 19 000 \$ à 19 948 \$.

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 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).

En somme, dans la majorité des cas, le coût de traitement avec Epclusa^{MC} est supérieur ou semblable à celui des options thérapeutiques inscrites sur les listes des médicaments.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-utilité non publiée a été effectuée par le fabricant. Elle compare Epclusa^{MC} aux thérapies indiquées pour le traitement des patients atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6, y compris ceux atteints d'une cirrhose décompensée. Les résultats du fabricant sont stratifiés selon que les patients aient déjà été traités ou non et selon qu'ils présentent une cirrhose ou non. L'étude coût-utilité présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov simulant l'évolution de la maladie en fonction de la réponse au traitement, selon les états de santé suivants : 5 stades de fibrose (de F0 à F4) : 1) la cirrhose décompensée, 2) le carcinome hépatocellulaire, 3) la transplantation hépatique, 4) l'état post-transplantation hépatique et 5) la mortalité liée ou non aux complications de la maladie;
- un horizon temporel jusqu'à un âge de 80 ans;
- des données en matière d'efficacité et d'innocuité provenant des principales études cliniques ou des monographies de produit pour chacun des traitements considérés;
- une valeur d'utilité propre à chaque état de santé (Hsu 2012, McLernon 2008), un gain d'utilité lié à la guérison de la maladie et un décrétement d'utilité lié à l'usage de l'association ribavirine / interféron (CADTH 2016);
- une perspective sociétale qui comprend les coûts médicaux directs, soit ceux des traitements et de leurs effets indésirables, des ressources médicales associées à la prise en charge de l'hépatite C et de ses complications, et les coûts indirects liés aux pertes de productivité.

Selon l'INESSS, pour les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 qui présentent ou non une cirrhose décompensée, une analyse coût-utilité ne constituerait pas un devis adéquat. Ceci s'appuie sur le fait que l'efficacité d'Epclusa^{MC} est jugée semblable à celle d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak, avec ou sans ribavirine, qui sont les comparateurs considérés pertinents. Bien que certaines différences subsistent entre ceux-ci, notamment au regard de la durée du traitement, des modalités d'administration, de la survenue d'effets indésirables liés à la prise concomitante de ribavirine et des interactions médicamenteuses, celles-ci ne sont plus considérées comme des avantages inhérents au produit mais plutôt comme des caractéristiques favorisant ou non leur utilisation chez certains patients selon leurs caractéristiques individuelles. Pour ces raisons, l'INESSS a réalisé une analyse de minimisation des coûts chez cette population. En revanche, l'analyse coût-utilité est jugée adéquate chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotypes 2 à 6, qu'ils aient ou non une cirrhose décompensée.

L'analyse coût-utilité soumise par le fabricant repose sur une représentation juste de la maladie, mais comporte certaines limites. Parmi celles-ci, on note que :

- Pour certaines des comparaisons effectuées, les données en matière d'efficacité et d'innocuité proviennent d'une mise en parallèle d'études.
- La progression de la maladie hépatique est incertaine chez les patients sans fibrose ou qui ont une fibrose hépatique légère. Cet élément génère de l'incertitude dans les ratios différentiels.

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 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).

- La valeur d'utilité associée à la cirrhose décompensée est incertaine étant donné l'hétérogénéité de cet état de santé et, selon l'avis d'experts, pourrait être surestimée. Celle-ci a donc été variée dans les analyses de sensibilité.

L'INESSS a effectué les modifications suivantes dans le modèle, lesquelles influencent globalement peu le ratio différentiel :

- Dans son analyse de base, l'INESSS a jugé préférable de considérer les résultats combinés des patients naïfs et expérimentés, atteints de cirrhose compensée ou sans cirrhose, car les données provenaient d'un nombre très faible de sujets pour certains sous-groupes.
- Les probabilités d'anémie, de dépression et d'éruption cutanée retenues sont celles qui figurent dans les études cliniques.
- Les valeurs d'utilité liées aux états de santé et aux effets indésirables ainsi que les coûts directs et indirects ont été modifiés pour correspondre à ceux des évaluations antérieures pour le traitement de l'hépatite C chronique. Ces changements ont été apportés dans l'optique d'assurer une concordance entre les dossiers et puisqu'ils sont toujours jugés adéquats.

À la suite de ces modifications, l'INESSS a procédé à l'appréciation de l'efficacité d'Epclusa^{MC} relativement aux comparateurs jugés pertinents, pour chacun des génotypes et pour les patients aux prises avec une cirrhose décompensée. Dans le cas où le comparateur retenu par le fabricant est l'association ribavirine / interféron, l'INESSS retient plutôt l'absence de traitement comme comparateur puisque ce traitement ne constituerait plus une option thérapeutique recommandée, en raison de sa durée d'administration, de son profil d'effets indésirables et de son efficacité moindre.

Hépatite C chronique de génotype 2 – patients sans cirrhose décompensée

L'analyse coût-utilité du fabricant compare, entre autres, Epclusa^{MC} à l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine administrée pendant 12 semaines chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 sans cirrhose décompensée. Seule cette comparaison a été retenue par l'INESSS, puisqu'il s'agit du comparateur le plus adéquat. Les résultats du fabricant indiquent que, chez les patients naïfs ne présentant pas de cirrhose compensée, le ratio coût-utilité différentiel est de ■■■ \$ par année de vie gagnée ajustée par la qualité (QALY gagné). Pour les autres patients atteints de la maladie de génotype 2, les résultats sont à l'effet qu'Epclusa^{MC} est une option dominante (plus efficace et moins coûteuse).

Selon les analyses effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité différentiel d'Epclusa^{MC}, comparativement à l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine, est de 8 164 \$ / QALY gagné chez les patients naïfs alors que chez ceux expérimentés, il représente une option dominante.

Hépatite C chronique de génotype 3 – patients sans cirrhose décompensée

L'analyse coût-utilité du fabricant compare Epclusa^{MC} à différentes options de traitement chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 sans cirrhose décompensée. Pour les patients n'ayant jamais été traités, l'INESSS a retenu l'absence de traitement comme comparateur, pour les raisons évoquées précédemment. Pour les patients ayant déjà été traités, la comparaison entre Epclusa^{MC} et l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine administrée pendant 24 semaines a été retenue, puisqu'il s'agit du comparateur le plus adéquat. Les résultats 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 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).

fabricant indiquent qu'Epclusa^{MC} est une option dominante, autant chez les patients naïfs qu'expérimentés.

Selon les analyses effectuées par l'INESSS, Epclusa^{MC} serait une option dominante, tant comparativement à l'absence de traitement chez les patients naïfs que comparativement à l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine chez les patients expérimentés.

Hépatite C chronique de génotype 4 – patients sans cirrhose décompensée

L'analyse coût-utilité du fabricant compare, entre autres, Epclusa^{MC} à l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine / interféron administrée pendant 12 semaines chez les patients naïfs et à l'absence de traitement chez les patients expérimentés atteints d'hépatite C chronique de génotype 4 sans cirrhose décompensée. Seules ces comparaisons ont été retenues par l'INESSS, puisqu'il s'agit des comparateurs les plus adéquats. Les résultats du fabricant indiquent qu'Epclusa^{MC} est une option dominante chez les deux populations.

Selon les analyses effectuées par l'INESSS, Epclusa^{MC} serait une option dominante, tant comparativement à l'association Sovaldi^{MC} / ribavirine / interféron chez les patients naïfs qu'à l'absence de traitement chez les patients expérimentés.

Hépatite C chronique de génotypes 5 ou 6 – patients sans cirrhose décompensée

L'analyse coût-utilité du fabricant compare notamment Epclusa^{MC} à l'absence de traitement chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotypes 5 ou 6 sans cirrhose décompensée. Seule cette comparaison a été retenue par l'INESSS, puisqu'il s'agit du comparateur le plus adéquat. Les résultats du fabricant indiquent qu'Epclusa^{MC} est une option dominante pour ces génotypes.

Selon les analyses effectuées par l'INESSS, Epclusa^{MC} représente une option dominante, comparativement à l'absence de traitement pour ces deux populations.

Hépatite C chronique de génotypes 2 à 6 – patients aux prises avec une cirrhose décompensée

L'analyse coût-utilité du fabricant compare, entre autres, l'association Epclusa^{MC} / ribavirine à l'absence de traitement chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotypes 2 à 6 avec cirrhose décompensée. Seule cette comparaison a été retenue, puisque le traitement à base d'interféron ne constituerait pas une option thérapeutique recommandée pour les raisons évoquées précédemment. Les résultats du fabricant indiquent que le ratio coût-utilité différentiel est de ■■■ \$ / QALY gagné chez les patients naïfs et de ■■■ \$ / QALY gagné chez les patients expérimentés.

Selon les analyses effectuées par l'INESSS, comparativement à l'absence de traitement, le ratio coût-utilité différentiel de l'association Epclusa^{MC} / ribavirine est de 33 312 \$ / QALY gagné chez les patients naïfs et de 31 572 \$ / QALY gagné chez les patients expérimentés. Notons que des analyses de sensibilité ont été menées afin d'apprécier l'incertitude liée à la valeur d'utilité chez les patients qui ont une cirrhose décompensée. Lorsque la valeur de 0,65 retenue dans le scénario de base est variée à la hausse et à la baisse de 25 %, le rapport coût-utilité différentiel fluctue de 25 598 \$ / QALY gagné à 43 383 \$ / QALY gagné, ce qui demeure des ratios jugés acceptables.

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 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).

Hépatite C chronique de génotype 1 – patients avec ou sans cirrhose décompensée

Pour les raisons évoquées précédemment, l'INESSS a réalisé une analyse de minimisation des coûts chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 avec ou sans cirrhose décompensée. Les comparateurs retenus sont les traitements sans interféron inscrits aux listes des médicaments. Le tableau suivant fait état des résultats de cette analyse.

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 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).

Analyse de minimisation des coûts réalisée par l'INESSS comparant Epclusa^{MC} aux options sans interféron inscrites sur les listes pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 avec ou sans cirrhose décompensée

Médicament	Coût d'un traitement ^a	Parts de marché ^b
PATIENTS NAÏFS NE PRÉSENTANT PAS DE CIRRHOSE DÉCOMPENSÉE		
Epclusa ^{MC}	12 semaines : 60 000 \$	s.o.
Harvoni ^{MC}	8 semaines : 44 667 \$	24 %
	12 semaines : 67 000 \$	76 %
	Coût moyen pondéré ^c : 61 653 \$	
Holkira ^{MC} Pak ± Modériba ^{MC}	12 semaines : 55 860 \$ ^c	94 %
Holkira ^{MC} Pak + Ibavyr ^{MC}	12 semaines : 58 905 \$ à 59 514 \$	6 %
Coût moyen pondéré ^c : 56 064 \$		
Coût moyen pondéré d'Harvoni ^{MC} et Holkira ^{MC} Pak	60 128 \$ ^d	
PATIENTS EXPÉRIMENTÉS NE PRÉSENTANT PAS DE CIRRHOSE DÉCOMPENSÉE		
Epclusa ^{MC}	12 semaines : 60 000 \$	s.o.
Harvoni ^{MC}	12 semaines : 67 000 \$	30 %
Harvoni ^{MC} + Ibavyr ^{MC}	12 semaines : 70 045 \$ à 70 654 \$	64 %
Harvoni ^{MC}	24 semaines : 134 000 \$	6 %
Coût moyen pondéré ^c : 73 187 \$		
Holkira ^{MC} Pak ± Modériba ^{MC}	12 semaines : 55 860 \$ ^c	94 %
Holkira ^{MC} Pak + Ibavyr ^{MC}	12 semaines : 58 905 \$ à 59 514 \$	6 %
Holkira ^{MC} Pak + Modériba ^{MC}	24 semaines : 111 720 \$ ^c	0 %
Holkira ^{MC} Pak + Ibavyr ^{MC}	24 semaines : 117 810 \$ à 119 028 \$	0 %
Coût moyen pondéré ^c : 56 064 \$		
Coût moyen pondéré d'Harvoni ^{MC} et Holkira ^{MC} Pak	71 639 \$ ^e	
PATIENTS NAÏFS OU EXPÉRIMENTÉS PRÉSENTANT UNE CIRRHOSE DÉCOMPENSÉE		
Epclusa ^{MC} + Ibavyr ^{MC}	12 semaines : 63 045 \$ à 63 654 \$	
Harvoni ^{MC} + Ibavyr ^{MC}	12 semaines : 70 045 \$ à 70 654 \$	
Harvoni ^{MC}	24 semaines : 134 000 \$	

- a Coût établi selon le prix de la *Liste des médicaments* de juin 2016 ou selon le prix soumis par le fabricant, excluant celui des services professionnels du pharmacien.
- b Calcul basé sur les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} août 2015 au 31 juillet 2016 et sur l'hypothèse que 90 % des patients sont naïfs et 10 % expérimentés
- c Les patients qui nécessiteront l'ajout de la ribavirine à leur traitement avec Holkira^{MC} Pak recevront gratuitement Modériba^{MC} par le biais du programme de soutien aux patients d'Holkira^{MC} Pak, Abbvie Care.
- d Selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} août 2015 au 31 juillet 2016, Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak seraient utilisés, chez les patients naïfs, dans une proportion respective de 73 % et 27 %.
- e Selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période pour la période allant du 1^{er} août 2015 au 31 juillet 2016, Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak seraient utilisés, chez les patients expérimentés, dans une proportion respective de 91 % et 9 %.
- s. o. Sans objet.

À la lumière de cette analyse, chez les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1, le coût de traitement avec Epclusa^{MC} est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs.

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 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).

Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique

En conclusion, l'INESSS est d'avis qu'Epclusa^{MC} constitue un traitement efficace pour les patients atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6, sans cirrhose décompensée. De plus, l'association Epclusa^{MC}/ribavirine constitue un traitement efficace pour les patients présentant une cirrhose décompensée, peu importe leur génotype. Le tableau synthèse suivant fournit les résultats des analyses pharmacoéconomiques réalisées par l'INESSS.

Résumé des résultats des analyses pharmacoéconomiques réalisées par l'INESSS

Population de patients	Type d'analyse	Comparateur	Résultat
Génotype 1 naïfs	Minimisation des coûts	Harvoni ^{MC} Holkira ^{MC} Pak	Efficace
Génotype 1 expérimentés	Minimisation des coûts	Harvoni ^{MC} Holkira ^{MC} Pak	Efficace
Génotype 2 naïfs	Coût-utilité	Sovaldi ^{MC} /ribavirine	Dominant ^a
Génotype 2 expérimentés	Coût-utilité	Sovaldi ^{MC} /ribavirine	Efficace
Génotype 3 naïfs	Coût-utilité	Absence de traitement	Dominant ^a
Génotype 3 expérimentés	Coût-utilité	Sovaldi ^{MC} /ribavirine	Dominant ^a
Génotype 4 naïfs	Coût-utilité	Sovaldi ^{MC} + ribavirine/interféron	Dominant ^a
Génotype 4 expérimentés	Coût-utilité	Absence de traitement	Dominant ^a
Génotype 5	Coût-utilité	Absence de traitement	Dominant ^a
Génotype 6	Coût-utilité	Absence de traitement	Dominant ^a
Génotype 1 avec cirrhose décompensée	Minimisation des coûts	Harvoni ^{MC} /ribavirine	Efficace
Génotype 2, 3, 4, 5 ou 6 avec cirrhose décompensée	Coût-utilité	Absence de traitement	Efficace

a Stratégie plus efficace et moins coûteuse que son comparateur.

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 qui privilégie une approche épidémiologique. Les populations visées par l'usage d'Epclusa^{MC} sont les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6 naïves ou expérimentées, avec ou sans cirrhose décompensée. Pour l'ensemble des génotypes, il est supposé que :

- La prévalence de l'hépatite C chronique est de 0,8 %.
- Parmi les personnes atteintes d'hépatite C chronique, ■■■ % seraient diagnostiquées.
- La proportion de personnes atteintes d'hépatite C chronique qui sont couvertes par le régime public d'assurance médicaments serait de ■■■ %, ce qui représente ■■■ patients dans l'année de base.
- La proportion de patients n'ayant jamais été traités serait de ■■■ % et celle des patients l'ayant déjà été, de ■■■ %.
- Parmi les patients expérimentés, ■■■ % auraient eu des rechutes virologiques et ■■■ % seraient des non-répondants au traitement.
- Chez les patients naïfs, ■■■ %, ■■■ %, ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % auraient un score de fibrose respectivement de F0, F1, F2, F3 et F4. Chez les patients expérimentés, ces proportions seraient de ■■■ %, ■■■ %, ■■■ %, ■■■ % 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 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).

- Parmi les patients cirrhotiques, il est estimé que la cirrhose serait décompensée dans ■ % des cas.
- Epclusa^{MC} serait utilisé en monothérapie par ■ % des patients et en association avec la ribavirine par ■ % des patients.
- Il est supposé que la ribavirine serait utilisée à la dose inférieure chez ■ % des patients et à la dose supérieure chez les autres.

Synthèse des hypothèses retenues par le fabricant pour l'estimation de l'impact budgétaire lié à l'inscription d'Epclusa^{MC}

	Génotype 1	Génotype 2	Génotype 3	Génotype 4	Génotypes 5 ou 6
Proportion de l'ensemble des patients atteints de VHC	■ % ^a	■ %	■ %	■ %	■ %
Taux de traitement sans l'inscription d'Epclusa ^{MC}	An 1 : ■ % An 2 : ■ % An 3 : ■ %	An 1 : ■ % An 2 : ■ % An 3 : ■ %	An 1 : ■ % An 2 : ■ % An 3 : ■ %	An 1 : ■ % An 2 : ■ % An 3 : ■ %	An 1 : ■ % An 2 : ■ % An 3 : ■ %
Taux de traitement avec l'inscription d'Epclusa ^{MC}	An 1 : ■ % An 2 : ■ % An 3 : ■ %	An 1 : ■ % An 2 : ■ % An 3 : ■ %	An 1 : ■ % An 2 : ■ % An 3 : ■ %	An 1 : ■ % An 2 : ■ % An 3 : ■ %	An 1 : ■ % An 2 : ■ % An 3 : ■ %
Options remplacées	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■
Parts de marché	An 1 : ■ % An 2 : ■ % An 3 : ■ %	An 1 : ■ % An 2 : ■ % An 3 : ■ %	An 1 : ■ % An 2 : ■ % An 3 : ■ %	An 1 : ■ % An 2 : ■ % An 3 : ■ %	An 1 : ■ % An 2 : ■ % An 3 : ■ %

- a Parmi les patients atteints de VHC de génotype 1, ■ % ont un génotype 1a, ■ % un génotype 1b et ■ % un génotype d'un autre sous-type.
- b Dans le scénario où Epclusa^{MC} n'est pas inscrit, les parts de marché ■ % seraient de ■ %, ■ % et ■ % sur 3 ans. Les estimations du fabricant supposent que ■ % de ces patients seraient traités avec ■ pendant ■ semaines, ■ % pendant ■ semaines, et ■ % pendant ■ semaines ou pendant ■ semaines ■. Ces proportions seraient de ■ %, ■ %, et ■ % dans les 3 années suivant l'inscription d'Epclusa^{MC}.
- c Dans le scénario où Epclusa^{MC} n'est pas inscrit, les parts de marché ■ % seraient de ■ % pour les 3 années de l'analyse. Les estimations du fabricant supposent que ■ % des patients seraient traités avec ■ pendant ■ semaines, ■ % avec ■ pendant ■ semaines, et ■ % avec ■ pendant ■ semaines.
- d Dans le scénario où Epclusa^{MC} n'est pas inscrit, les parts de marché ■ % seraient de ■ %, ■ % et ■ % sur 3 ans. Les estimations du fabricant supposent que ■ % de ces patients seraient traités avec ■ pendant ■ semaines, ■ % pendant ■ semaines, et ■ % pendant ■ semaines ■. Ces proportions seraient de ■ %, ■ %, et ■ % dans les 3 années suivant l'inscription d'Epclusa^{MC}.
- e Dans le scénario où Epclusa^{MC} n'est pas inscrit, les parts de marché ■ % administrée pendant ■ semaines seraient de ■ % pour les 3 années de l'analyse et que celles de ■ seraient de ■ %. Les estimations du fabricant supposent que ■ % des patients traités avec ■ le seraient pendant ■ semaines, et ■ % le seraient pendant ■ semaines ■.

RBV : ribavirine

VHC : virus de l'hépatite C

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 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).

Approches recommandées pour les modalités d'inscription

Lors de l'évaluation d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak en juillet 2015 pour les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 (dont la prévalence au Québec est élevée), les coûts associés au remboursement des deux médicaments étaient estimés à près d'un milliard de dollars sur 6 ans. L'INESSS avait alors réalisé une réflexion importante en matière d'accès jugé équitable et raisonnable afin d'émettre des recommandations pour que les ressources soient investies de façon responsable par souci de justice distributive au sein du système de santé. Ainsi, l'INESSS avait recommandé le remboursement d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak pour le traitement des patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 selon une approche séquentielle, en priorisant les populations plus à risque ou plus vulnérables atteintes d'hépatite C chronique.

En ce qui a trait à l'utilisation d'Epclusa^{MC} pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotypes 2, 3, 4, 5 ou 6, rappelons qu'elle représente la première option thérapeutique à usage pan-génotypique dotée d'un régime posologique simplifié, d'une courte durée de traitement, de pourcentages d'efficacité élevés et d'un profil d'innocuité jugé sécuritaire. Pour ces raisons, il est attendu que la population traitée augmente, particulièrement chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 n'ayant jamais été traités, chez ceux de génotype 4 ayant déjà été traités, et chez ceux de génotypes 5 ou 6; et bien que l'ampleur de cette augmentation soit incertaine, elle est jugée significative. De fait, la population atteinte d'hépatite C chronique de génotype 3 est la deuxième plus nombreuse au Québec après le génotype 1 et il est estimé que la majorité de ces patients n'a jamais été traitée. En effet, aucune option n'est actuellement inscrite sur les listes pour le traitement des patients n'ayant jamais été traités et atteints du VHC de génotype 3. Ainsi, un impact budgétaire potentiellement très important lié à l'inscription d'Epclusa^{MC} chez ces patients pourrait être attendu. Enfin, bien que le nombre de patients ainsi que l'impact budgétaire soient moindres pour les génotypes 2, 4, 5 ou 6, l'INESSS recommande néanmoins l'adoption d'une approche séquentielle afin de prioriser les personnes qui présentent une maladie hépatique plus avancée, et ce, de façon équitable pour tous les génotypes. En effet, l'urgence de traiter se détermine davantage en fonction du stade de la maladie (gravité de l'atteinte hépatique) que du génotype. Ainsi, par cohérence avec l'approche pan-génotypique et globale adoptée pour l'évaluation des données, il est jugé approprié d'adopter un remboursement séquentiel pan-génotypique. Ce dernier serait synchronisé avec la séquence d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak. Compte tenu des éléments précédents, l'analyse d'impact budgétaire pour les patients atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6 est donc présentée en deux séquences étalées sur 4 ans, synchronisée avec Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak. L'INESSS a remis à jour ces prévisions budgétaires pour les 4 années restantes de son analyse précédente :

- Séquence 1 (année 1) : les personnes ayant une cirrhose, une fibrose hépatique grave, une fibrose hépatique modérée ou une fibrose hépatique légère avec au moins un facteur de mauvais pronostic pourraient recevoir Epclusa^{MC}, Harvoni^{MC} ou Holkira^{MC} Pak.
- Séquence 2 (années 2 à 4) : la possibilité de traiter l'ensemble des patients est explorée.

Chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée, l'INESSS recommande d'inscrire Epclusa^{MC} en association avec la ribavirine à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* pour tous les génotypes, car le fait de retarder l'accès à une molécule d'efficacité élevée pourrait porter préjudice à ces patients, puisque l'évolution de la maladie est rapide et que l'état de santé des personnes atteintes est grave.

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 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).

L'inscription d'Epclusa^{MC} en deux séquences, synchronisée avec celle d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak, chez les patients atteints d'hépatite C chronique qui ne présentent pas de cirrhose décompensée a pour but d'étaler le fardeau économique que ces médicaments imposeraient au régime général et de prioriser les personnes les plus gravement malades. Afin que ce but soit atteint, dans le cas où le règlement concernant la mesure du patient d'exception est maintenu, une modification de celui-ci est requise afin que les demandes pour les personnes atteintes d'hépatite C chronique exclues du critère de remboursement de la première séquence (maladie au stade de fibrose F0 ou F1, sans facteur de mauvais pronostic) ne soient pas autorisées.

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 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).

Impact budgétaire de l'inscription d'Epclusa^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste des médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique

Scénario RAMQ		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant	Ensemble des génotypes (nombre de personnes)	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS	Ensemble des génotypes – sans cirrhose décompensée (nombre de personnes)	79 866 289 \$ (1 131)	190 104 866 \$ (3 168)	225 277 820 \$ (3 755)	495 248 975 \$ (8 254)
	Ensemble des génotypes – avec cirrhose décompensée (nombre de personnes)	360 748 \$ (6)	685 529 \$ (11)	795 038 \$ (13)	1 841 315 \$ (31)
IMPACT NET					
Fabricant ^a	Génotype 1	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Génotype 2	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Génotype 3	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Génotype 4	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Génotype 5 / 6	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Ensemble des génotypes	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS ^b	Génotype 1	-2 487 694 \$	-6 433 027 \$	-7 732 950 \$	-16 653 671 \$
	Génotype 2	917 214 \$	2 568 894 \$	3 885 683 \$	7 371 791 \$
	Génotype 3	21 508 942 \$	33 137 802 \$	43 259 236 \$	97 905 980 \$
	Génotype 4	2 185 891 \$	2 780 319 \$	2 945 901 \$	7 912 111 \$
	Génotype 5	485 934 \$	695 080 \$	736 475 \$	1 917 489 \$
	Génotype 6	728 630 \$	1 042 232 \$	1 104 303 \$	2 875 165 \$
	Ensemble des génotypes – sans cirrhose décompensée	22 928 742 \$	33 433 491 \$	43 738 897 \$	100 101 130 \$
	Ensemble des génotypes – avec cirrhose décompensée	410 177 \$	357 811 \$	459 752 \$	1 227 740 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			41 665 313 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			557 627 781 \$

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 Scénario dans lequel les parts de marché d'Epclusa^{MC} chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 naïfs sont diminuées de moitié.

d Scénario dans lequel le taux de traitement supposé chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 naïfs correspond à celui prévu chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 expérimentés, en fonction des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1^{er} août 2015 au 31 juillet 2016.

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 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).

Les estimations de l'INESSS sont globalement différentes de celles du fabricant. Les modifications suivantes ont été apportées à l'analyse et s'appliquent à l'ensemble des génotypes évalués :

- La prévalence de l'hépatite C chronique est de 0,74 %.
- Parmi les personnes atteintes, 70 % seraient diagnostiquées.
- Il est supposé que le dépistage de l'hépatite C chronique serait plus fréquent dès la troisième année.
- La proportion de personnes atteintes d'hépatite C chronique qui sont couvertes par le régime public d'assurance médicaments serait de 70 %.
- La proportion de patients naïfs est augmentée à 90 % pour les génotypes 1, 4, 5 et 6, à 93,3 % pour le génotype 2 et à 92,9 % pour le génotype 3. Le reste des patients seraient considérés comme ayant déjà été traités. Compte tenu de l'incertitude entourant ces valeurs, des analyses de sensibilité les modifiant ont été effectuées.
- Chez les patients naïfs, 21 %, 29 %, 17 %, 17 % et 17 % ont un score de fibrose de F0, F1, F2, F3 et F4, respectivement. Chez les patients expérimentés, ces proportions sont de 16,4 %, 24,6 %, 17 %, 17 % et 25 %.
- Il est supposé que la ribavirine serait utilisée aux doses inférieure et supérieure selon les proportions observées dans les statistiques de facturation de la RAMQ.
- La proportion de patients aux prises avec une cirrhose décompensée correspondrait à 5 % de ceux qui présentent une cirrhose.

Synthèse des hypothèses retenues par l'INESSS pour l'estimation de l'impact budgétaire lié à l'inscription d'Epclusa^{MC}

	Génotype 1	Génotype 2	Génotype 3	Génotype 4	Génotype 5	Génotype 6
Proportion de l'ensemble des patients atteints de VHC	62 %	6,9 %	25 %	4,4 %	0,7 %	1 %
Taux de traitement sans l'inscription d'Epclusa ^{MC}	Naïfs : An 1 : 5,9 % An 2 : 7,3 % An 3 : 8,7 % Expérimentés: An 1 : 6,8 % An 2 : 8,5 % An 3 : 10,1 %	6,1 %	Naïfs : 0 % Expérimentés: 29 %	Naïfs : 0 % Expérimentés: 0 %	Naïfs : 0 % Expérimentés: 0 %	Naïfs : 0 % Expérimentés: 0 %
Taux de traitement avec l'inscription d'Epclusa ^{MC}	Naïfs : An 1 : 5,9 % An 2 : 7,3 % An 3 : 8,7 % Expérimentés: An 1 : 6,8 % An 2 : 8,5 % An 3 : 10,1 %	An 1 : 6,7 % An 2 : 7,4 % An 3 : 8,1 %	Naïfs : An 1 : 5,9 % An 2 : 7,3 % An 3 : 8,7 % Expérimentés: An 1 : 32,3 % An 2 : 35,5 % An 3 : 39 %	Naïfs : An 1 : 2,4 % An 2 : 2,5 % An 3 : 2,6 % Expérimentés: An 1 : 5,4 % An 2 : 5,7 % An 3 : 5,9 %	Naïfs : An 1 : 3,8 % An 2 : 4 % An 3 : 4,2 % Expérimentés: An 1 : 16,9 % An 2 : 17,8 % An 3 : 18,7 %	Naïfs : An 1 : 4 % An 2 : 4,1 % An 3 : 4,4 % Expérimentés: An 1 : 15,8 % An 2 : 16,6 % An 3 : 17,4 %

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 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).

	Génotype 1	Génotype 2	Génotype 3	Génotype 4	Génotype 5	Génotype 6
Taux de traitement sans l'inscription d'Epclusa ^{MC} (patients avec cirrhose décompensée)	Naïfs : An 1 : 5,9 % An 2 : 7,3 % An 3 : 8,7 % Expérimentés: An 1 : 6,8 % An 2 : 8,5 % An 3 : 10,1 %	6,1 %	Naïfs : 0 % Expérimentés: 29 %	Naïfs : 0 % Expérimentés: 0 %	Naïfs : 0 % Expérimentés: 0 %	Naïfs : 0 % Expérimentés: 0 %
Taux de traitement avec l'inscription d'Epclusa ^{MC} (patients avec cirrhose décompensée)	Naïfs : An 1 : 5,9 % An 2 : 7,3 % An 3 : 8,7 % Expérimentés: An 1 : 6,8 % An 2 : 8,5 % An 3 : 10,1 %	An 1 : 6,7 % An 2 : 7,4 % An 3 : 8,1 %	Naïfs : An 1 : 5,9 % An 2 : 7,3 % An 3 : 8,7 % Expérimentés: An 1 : 32,3 % An 2 : 35,5 % An 3 : 39 %	Naïfs : An 1 : 2,4 % An 2 : 2,5 % An 3 : 2,6 % Expérimentés: An 1 : 5,4 % An 2 : 5,7 % An 3 : 5,9 %	Naïfs : An 1 : 3,8 % An 2 : 4 % An 3 : 4,2 % Expérimentés: An 1 : 16,9 % An 2 : 17,8 % An 3 : 18,7 %	Naïfs : An 1 : 4 % An 2 : 4,1 % An 3 : 4,4 % Expérimentés: An 1 : 15,8 % An 2 : 16,6 % An 3 : 17,4 %
Option remplacée (patients naïfs)	Harvoni ^{MC} ± RBV ^{a,b} Holkira ^{MC} Pak ^c	Sovaldi ^{MC} / RBV 12 semaines	Absence de traitement	Absence de traitement	Absence de traitement	Absence de traitement
Option remplacée (patients expérimentés)	Harvoni ^{MC} ± RBV ^{d,e} Holkira ^{MC} Pak ± RBV ^e	Sovaldi ^{MC} / RBV 12 semaines	Sovaldi ^{MC} / RBV 24 semaines	Absence de traitement	Absence de traitement	Absence de traitement
Parts de marché	An 1 : 59 % An 2 : 100 % An 3 : 100 %	An 1 : 59 % An 2 : 100 % An 3 : 100 %	An 1 : 88 % ^f An 2 : 100 % An 3 : 100 %	An 1 : 100 % An 2 : 100 % An 3 : 100 %	An 1 : 100 % An 2 : 100 % An 3 : 100 %	An 1 : 100 % An 2 : 100 % An 3 : 100 %

- a Selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 15 novembre 2015 au 7 novembre 2016, la proportion estimée de patients dont la durée de traitement est de 8 semaines est de 18 % et celle dont la durée de traitement est de 12 semaines est de 82 %. Il est estimé que 0,01 % des patients pourraient recevoir Harvoni^{MC} pendant 24 semaines et que 0,01 % pourraient recevoir Harvoni^{MC}/Ibavir^{MC} pendant 12 semaines, ce qui correspond aux patients qui ont une cirrhose décompensée.
- b Selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 15 novembre 2015 au 7 novembre 2016, Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak seraient utilisés dans une proportion relative de 82 % et 18 % chez les patients naïfs.
- c Selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 15 novembre 2015 au 7 novembre 2016, aucun patient ne recevrait l'association Holkira^{MC} Pak / Ibavir^{MC} pour une période de 12 semaines.
- d Selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 15 novembre 2015 au 7 novembre 2016, 70 % des patients seraient traités avec Harvoni^{MC} pendant 12 semaines, 13 % avec l'association Harvoni^{MC} / Ibavir^{MC} pendant 12 semaines et 14 % avec Harvoni^{MC} pendant 24 semaines. Il est estimé que 0,01 % des patients pourraient recevoir Harvoni^{MC} pendant 24 semaines et que 0,01 % pourraient recevoir Harvoni^{MC}/Ibavir^{MC} pendant 12 semaines, ce qui correspond aux patients présentant une cirrhose décompensée.
- e Selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 15 novembre 2015 au 7 novembre 2016, Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak (avec ou sans ribavirine, pour une période de 12 ou 24 semaines) seraient utilisés dans une proportion relative de respectivement 84 % et 16 %.
- f Il est supposé qu'Epclusa^{MC} prendrait 100 % des parts de marché parmi les patients naïfs traités, et 59 % des parts de marché parmi les patients expérimentés traités.

RBV : ribavirine.

VHC : virus de l'hépatite C.

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 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).

Conclusion de l'analyse d'impact budgétaire

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 101 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription d'Epclusa^{MC}. Les coûts liés au remboursement des patients aux prises avec une cirrhose décompensée sont de 1,2 M\$. Les appréciations varient considérablement selon l'estimation du nombre de patients atteints d'hépatite C de génotype 3 qui pourraient recevoir un traitement à base d'Epclusa^{MC}, particulièrement lorsqu'il s'agit de patients naïfs. Il ressort que l'impact budgétaire net varie de 42 M\$, en présence de parts de marché inférieures pour Epclusa^{MC}, à 558 M\$, lorsqu'un taux de traitement plus élevé soit supposé chez ces patients.

Comme mentionné précédemment, le remboursement d'Epclusa^{MC} se ferait de façon séquentielle selon la gravité de la maladie pour tous les génotypes, comme cela avait été le cas pour Harvoni^{MC} et Hekira^{MC} Pak chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1, à l'exception des patients présentant une cirrhose décompensée. À des fins de cohérence avec l'analyse d'impact budgétaire présentée en juillet 2015, une quatrième année a été ajoutée. Ainsi, l'impact budgétaire net de l'inscription d'Epclusa^{MC} serait de 45 M\$ à l'année 4.

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

L'inscription d'Epclusa^{MC}, dont le coût de traitement individuel est élevé, a un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 33,8 M\$ pour le traitement de 2 762 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 signifier des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

Coût d'opportunité lié à l'inscription d'Epclusa^{MC} – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 33 776 290 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de l'hépatite C chronique	12 231 \$ en coût additionnel annuel moyen par patient	2 762 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	489 511 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 418 \$/place	550 places
Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	497 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	228 \$/jour	148 142 jours

Par ailleurs, l'INESSS est d'avis que le traitement de l'hépatite C chronique au moyen d'Epclusa^{MC} interpelle plusieurs considérations et conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. En effet, des défis se posent notamment en ce qui a trait aux populations à risque ou plus vulnérables, à l'accès aux services de santé, à la collaboration interprofessionnelle, à la prise en charge communautaire, à la santé publique et à l'éthique.

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 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).

Populations à risque ou plus vulnérables

L'hépatite C chronique est une maladie qui touche, entre autres, certaines populations plus vulnérables et sa prise en charge optimale exige que des programmes cohérents soient déployés afin d'offrir de meilleures conditions de succès. Ces éléments sont détaillés ci-dessous.

Anciens utilisateurs ou utilisateurs actifs de drogues par injection (UDI)

Cette population représente la majorité des personnes infectées par le VHC au Québec. La toxicomanie, particulièrement par injection de drogues intraveineuses, constitue une maladie chronique complexe où s'entremêlent des considérations psychologiques, physiologiques et sociales. La dépendance aux drogues est une problématique multidimensionnelle, complexe et grave, dont le traitement occasionne plusieurs difficultés (Wise 2014). Les effets délétères des drogues intraveineuses sur le cerveau posent des problèmes majeurs quant au traitement à long terme de la toxicomanie. Le taux de rechute est élevé chez cette clientèle (Kreek 2012).

Le traitement des UDI actifs ou non, atteints d'hépatite C chronique, est possible et souhaitable, si l'objectif est d'éradiquer ou, à tout le moins, de réduire la propagation du VHC à court ou à moyen terme. Le traitement des UDI représente un objectif tant sur le plan individuel que collectif. Pour ce faire, il importe d'instaurer une relation de confiance entre les thérapeutes et les toxicomanes afin d'agir sur leurs habitudes de consommation et sur leurs comorbidités. Des recherches récentes ont permis d'établir un lien direct entre le traitement de l'hépatite C chronique et la diminution de la consommation de drogues par injection (Grebely 2014). L'établissement de cette relation pourrait également avoir un effet protecteur sur les réinfections subséquentes (Bruneau 2014). L'accès à des programmes de réduction des méfaits est également d'une grande importance afin de réduire les risques de réinfection. L'étude de Turner (2011) a d'ailleurs démontré une réduction de 80 % de l'infection par le VHC chez les UDI lorsque des programmes d'échange de seringues et de traitement de substitution aux opioïdes sont mis en place. Notons que chez les jeunes qui ont cessé de consommer, le VHC est très stigmatisant (Treloar 2013). Ceux-ci sont souvent moins enclins à aller consulter un médecin. En ce qui concerne l'adhésion au traitement chez les UDI, certaines données indiquent qu'elle pourrait être moindre en raison de la toxicomanie et de problèmes de santé mentale, mais d'autres montrent qu'elle apparaît semblable à celles des patients non toxicomanes (Arain 2014). Certains patients ont toutefois besoin d'encadrement. En effet, il faut notamment éviter qu'il y ait une problématique d'adhésion au traitement chez les UDI actifs et désorganisés, qui pourrait se solder par une augmentation de la résistance du virus au sein des porteurs du VHC.

La prise en charge des UDI actifs ou non, atteints d'hépatite C chronique, doit donc être multidisciplinaire et longitudinale. Il faut réduire les risques de réinfection par la prévention des rechutes en toxicomanie ou, au moins, l'adoption de comportements sécuritaires lors de rechutes. Ainsi, des stratégies et des modèles de soins devraient être mis en place. Les approches recommandées, s'appuyant sur des modèles issus d'Europe et d'Australie, seraient les suivantes :

- mise en place de programmes communautaires de dépistage et de suivi systématique (prévention des risques de récurrence et de réinfection);
- mise en place d'équipes multidisciplinaires d'encadrement clinique pour s'assurer de l'adhésion au traitement (p. ex., infirmière pivot, psychiatre, et autres);

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 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).

- mise en place de programmes d'encadrement clinique et communautaires afin de traiter les UDI actifs et désorganisés de façon optimale;
- mise en place de programmes de réduction des méfaits (échange de seringues, traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes);
- poursuite des programmes de prévention de la toxicomanie.

Personnes incarcérées

La prévalence du VHC dans les prisons est d'environ 25 %, au Québec. En raison de la courte durée des traitements sans interféron et de leur facilité d'administration, le milieu carcéral, encadré, est propice à l'amorce d'une thérapie contre le VHC. D'ailleurs, plusieurs études de cohortes australiennes appuient cette approche (Lloyd 2013, Boonwaat 2010, Yap 2014).

Personnes sans domicile fixe

Le déploiement de ressources communautaires pour l'encadrement des patients sans domicile fixe serait essentiel pour assurer un suivi de l'adhésion au traitement. De telles ressources favoriseraient par ailleurs une adhésion optimale aux programmes de réduction des méfaits. Il est à noter que, dans notre recension d'écrits, le succès de tels programmes a été démontré en Europe et en Australie.

Immigrants de régions à prévalence élevée du VHC

La prévalence du VHC est plus élevée dans certaines régions du monde. Les immigrants de régions à prévalence élevée du VHC seraient à considérer advenant la mise en place de programmes de traitement à grande échelle visant à réduire le réservoir de patients porteurs. À cet égard, dans la mesure où une vision populationnelle d'élimination de la maladie serait mise en œuvre, il serait opportun de créer des programmes de dépistage systématiques dès l'arrivée au pays. Ces programmes devraient être adaptés à la réalité des nouveaux immigrants.

Femmes en âge de procréer

Les probabilités de transmission du VHC de la mère au fœtus sont d'environ 5 % (Thomas 1998). Il y a une grande incertitude quant au risque de transmission verticale; celui-ci serait plus élevé chez les patientes qui ont une haute virémie et une co-infection par le VIH. Il existe une disposition éthique franche, au sein de la société, visant à réduire le fardeau de risque pour l'enfant à naître. À cet égard, il apparaît opportun de réduire le risque de transmission mère-enfant par l'éradication de l'hépatite C chez les femmes en âge de procréer. Il est également difficile de prédire si le traitement en début de grossesse serait sécuritaire puisqu'il n'y a aucune donnée sur l'innocuité fœtale de ces médicaments.

Les patients contaminés lors de transfusions sanguines

Du point de vue sociétal, il est à noter qu'il y a un argument de responsabilité sociale visant à assurer un accès privilégié aux patients ayant été contaminés à la suite d'une transfusion sanguine. Cette démarche se fonde sur le fait que l'état clinique de ces patients est le résultat d'une erreur médicale significative de l'époque, associée à une ignorance des risques liés aux transfusions. Cet argument de solidarité sociale trouve écho dans les programmes d'indemnisation à l'intention des personnes atteintes d'hépatite C mis en place par les gouvernements fédéral et provincial afin de venir en aide aux victimes du scandale du sang contaminé (Savard 1997-98, Société canadienne d'hémophilie, Parlement du Canada). Du point de vue du risque clinique, il n'y a pas de considérations propres à ces patients, hormis les risques sous-jacents à leur condition clinique.

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 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).

Les travailleurs de la santé contaminés dans le cadre de leur travail

Plusieurs travailleurs de la santé ont été contaminés dans le contexte de leur travail. Cette contamination les limite dans leur pratique professionnelle quotidienne. Une guérison de l'infection par le VHC pourrait leur permettre de reprendre leur emploi et d'assumer pleinement leur rôle social. Il s'agirait là d'un gain social majeur. Le traitement préférentiel de ces patients est fondé sur un argument de solidarité sociale puisque ces derniers ont contracté la maladie alors qu'ils tentaient de soigner des patients. Du point de vue du risque clinique, il n'y a pas de considérations propres à ces patients, hormis les risques sous-jacents à leur condition clinique. Par ailleurs, notons que le remboursement d'une thérapie antivirale chez cette population pourrait être couvert par d'autres programmes.

Les patients en attente d'une transplantation d'organes ou qui ont déjà eu une greffe

Considérant l'importance socialement reconnue à la greffe et les coûts importants s'y rattachant, cette population à risque élevé de complications constitue une priorité pour l'accès à un traitement.

Les patients qui présentent une cirrhose décompensée

Les patients atteints d'hépatite C chronique qui ont une cirrhose décompensée sont confrontés à un pronostic sombre (environ 50 % de survie à 2 ans). À ce stade de la maladie, la transplantation hépatique est couramment envisagée. Les bénéfices de survie à long terme de ces patients à la suite d'une RVS ne sont pas clairement établis, mais de l'avis des experts consultés, la guérison entraîne une amélioration potentielle de leur fonction hépatique, pourrait permettre d'éviter la greffe chez certains d'entre eux et de réduire les autres complications. Par conséquent, l'accès au traitement est jugé prioritaire chez cette population puisque son état évolue rapidement et tout délai supplémentaire pourrait lui porter préjudice.

Accès aux services de santé

Expertise dans le traitement de l'hépatite C chronique

Actuellement, ce sont principalement les spécialistes (hépatologues, microbiologistes-infectiologues, médecins de famille spécialisés dans le traitement des hépatites) qui s'occupent de la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hépatite C chronique. Cela découle de la complexité à gérer les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, l'adhésion au traitement et les comorbidités chez les patients avec les traitements renfermant de l'interféron. Or, avec l'arrivée des traitements de courte durée, sans interféron, la pratique est en train de changer. La mise en place de formations particulières auprès des médecins, inspirée du projet ECHO (Arora 2010) et la mobilisation des équipes de soins qui prennent part au traitement du VIH ou de la dépendance aux opioïdes appuieraient ce changement. La présence d'une infirmière pivot dans ces équipes multidisciplinaires est essentielle, notamment pour assurer l'adhésion optimale au traitement. Par ailleurs, l'expertise professionnelle est principalement regroupée dans les grands centres urbains. Le suivi et le traitement peuvent donc s'avérer complexes. Il est recommandé que toutes les zones socio-sanitaires du Québec établissent des modalités favorables au suivi des patients dépistés et créent un corridor de service pour une prise en charge efficace. Ainsi, la création d'un réseau de cliniques spécialisées pour la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique est de nouveau recommandée 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 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).

FibroScan et interprétation des résultats

L'évaluation de la fibrose hépatique est réalisée à l'aide d'une biopsie ou de préférence, par FibroScan^{MC} (Sebastiani 2014). La biopsie est une intervention qui comporte des risques de complications importantes, elle est coûteuse et douloureuse, et ses résultats sont généralement disponibles dans les 4 à 6 semaines suivantes. Quant au FibroScan^{MC}, il s'agit d'une technique fiable, non-invasive et indolore, dont les résultats sont disponibles instantanément. Ce système n'est toutefois pas accessible partout au Québec et son coût d'acquisition est d'environ 150 000 \$. Par ailleurs, ce ne sont pas tous les médecins qui détiennent l'expertise nécessaire à l'interprétation des résultats. Ainsi, l'accès au FibroScan^{MC} constitue une préoccupation avec l'arrivée des nouveaux traitements sans interféron et l'expertise d'analyse reste à déployer. L'accès suffisant et constant à une technique valide d'évaluation du stade de fibrose est important. Actuellement, il semble que l'accès restreint au FibroScan^{MC} limite l'accès au traitement pour l'hépatite C chronique de génotype 1. Éventuellement, le remboursement sans conditions d'Epclusa^{MC} simplifiera le traitement de l'hépatite C chronique et en augmentera l'accès. En effet, la détermination du stade de fibrose ne sera plus nécessaire pour débuter le traitement, car une posologie unique est indiquée en l'absence de cirrhose décompensée, et ce, peu importe les caractéristiques des patients.

Perspective de santé publique

L'hépatite C est une maladie à déclaration obligatoire, au Québec, et elle constitue une préoccupation importante de santé publique. Il n'y a jamais eu de campagne d'incitation au dépistage de l'hépatite C dans la province. Actuellement, le dépistage s'effectue notamment chez les personnes qui ont eu des comportements à risque, présenté un bilan hépatique anormal ou chez celles qui veulent donner du sang. Advenant la mise en place d'un programme de dépistage systématique du VHC, il appert essentiel de déployer davantage de ressources cliniques (capacité des laboratoires, accès aux médecins et aux traitements ainsi qu'au counseling). La perspective d'une éradication du VHC repose sur la capacité de dépister la maladie et d'avoir accès à un traitement. Toutefois, cette approche n'est pas envisageable à court terme en raison des ressources limitées, dont celles en toxicomanie, et de l'absence de vaccination. L'INESSS recommande la poursuite et la consolidation des programmes de prévention de l'infection par le VHC.

Perspective éthique

L'impact budgétaire majeur associé au remboursement des récents traitements de l'hépatite C chronique impose de sensibiliser la communauté médicale, mais aussi l'ensemble des citoyens, quant à la nécessité, au sein de notre société, de faire des choix en matière d'accès aux soins. Ces choix impliquent de procéder à une hiérarchisation des besoins, appuyée, en outre, sur les données probantes. Ils exigent d'effectuer de nombreuses comparaisons pour que le principe général, c'est-à-dire consacrer le même niveau de ressources au traitement de maladies qui ont des fardeaux de morbidité et de mortalité semblables, soit respecté. Mais ce principe demeure général et ne suffit pas. Il serait en effet déraisonnable d'accepter de rembourser des traitements à des coûts semblables, dont les bénéfices cliniques s'appuient sur des données ayant des niveaux preuves différents. Il en est de même pour leur efficacité. Par exemple, s'il faut traiter 10 patients pour obtenir le résultat recherché, le traitement n'a pas la même valeur que s'il faut en traiter 3. Dans le cas de l'hépatite C, il s'agit de la première fois où un choix doit être fait entre traiter, attendre de traiter ou ne pas traiter des patients, alors que nous disposons de traitements à visée curative ayant démontré un taux d'efficacité important. Qui plus est, les traitements proposés, lorsqu'on les compare aux traitements standards, se démarquent 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 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).

matière d'innocuité et de durée de traitement. Ces faits posent des défis majeurs du point de vue de la justice et de l'équité. La littérature éthique se révèle pauvre lorsqu'on l'interroge sur les questions propres à cette situation : la valeur différentielle d'un traitement qui, on peut raisonnablement l'espérer, guérira plus de 90 % des patients traités, en comparaison avec les traitements qui, par exemple, prolongent la vie de 4 ou 5 semaines dans un contexte de maladie terminale, et l'intégration de l'impact budgétaire comme facteur majeur de la recommandation alors que jusqu'ici le point focal de l'analyse économique avait tendance à être la comparaison de la valeur respective des médicaments. Ici, on se retrouve dans un cas de figure inexploré : des médicaments très efficaces et efficients, mais qui draineraient une part considérable du budget de médicaments en raison du nombre élevé de patients à traiter.

Par ailleurs, la gestion de ce dossier comporte des défis majeurs en ce qui a trait à la protection des personnes vulnérables et à la non-discrimination. La bioéthique est née de la réaction à l'égard des abus perpétrés notamment à l'endroit des femmes, des Afro-Américains, des communautés autochtones, des minorités ethniques provenant de l'Europe de l'Est et des personnes incarcérées. Elle offre donc des orientations claires qui se résument ici en deux principes : non-discrimination et inclusion de ceux qui risquent d'être laissés pour compte.

La toxicomanie et l'infection par le VHC affectent aussi des populations autochtones au Québec, lesquelles se retrouvent dans un contexte clinique complexe où se rencontrent les compétences provinciales et fédérales. Il apparaît urgent de construire des programmes qui soient appropriés et qui valorisent les principes éthiques s'appliquant à toutes les communautés : non-discrimination et inclusion. La crise de l'infection par le VHC prend un visage particulier et exigera la création de soins culturellement adaptés.

Notons enfin que les impératifs de non-discrimination et d'inclusion, dans le cas des personnes issues de communautés autochtones, s'associent au principe du respect des cultures autochtones et de l'adaptation des pratiques à leur réalité. Le principe de participation des concernés aux décisions qui mettent en jeu leurs intérêts prend ici une acuité particulière : des programmes culturellement adaptés ne peuvent être élaborés que de concert avec les leaders des communautés.

La présente recommandation de donner accès selon deux séquences, fondée sur une approche prudentielle, ne limite pas l'accès aux patients à long terme, mais propose une priorisation d'accès aux patients les plus malades. Ce principe éthique est largement reconnu dans les écrits scientifiques discutant de triage et de priorisation. La prudence dans l'allocation des ressources rares est une valeur jugée prioritaire du point de vue de la responsabilité sociale. Il faut cependant reconnaître que l'approche séquentielle recommandée impose un fardeau à potentiel anxiogène, des contraintes liées à la possibilité de transmettre la maladie et une possibilité d'atteinte à la dignité personnelle en raison de la stigmatisation associée à la maladie aux patients qui ont une fibrose hépatique légère sans facteur de mauvais pronostic ou aucune fibrose. En somme, elle impose à ces patients de demeurer dans un état de porteur chronique. Il est difficile d'apprécier les répercussions sur la propagation de la maladie. La priorisation des soins soulève de nouvelles questions d'équité, puisqu'il sera nécessaire de moduler le coût d'opportunité en fonction de la gravité associée aux différents stades de la maladie. Dans un contexte de ressources limitées, il apparaît raisonnable et équitable d'allouer d'abord les ressources à ceux qui en ont le plus 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 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).

Nous l'avons indiqué plus haut, l'équité s'établit et se vérifie dans les comparaisons. Les plus adéquates pour juger du fardeau de la maladie nous semblent être celles avec l'infection par le VHB et le VIH. Le traitement de ces maladies a constitué une priorité importante de santé, car elles avaient les mêmes caractéristiques (contagiosité, risque de contracter des infections chroniques ou d'avoir des complications). Différence importante cependant, les traitements de l'infection au VIH sont administrés de façon chronique, tandis qu'Epclusa^{MC} l'est pour une courte période et permet de guérir les personnes atteintes d'hépatite C chronique de tous génotypes. Bien que l'infection par le VIH soit moins prévalente que celle par le VHC, le coût en médicaments déboursé pour cette pathologie est important. En dépit des différences, cette comparaison est éclairante dans la recherche de l'équité.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la section qui suit proviennent des lettres reçues des groupes de patients au cours de l'évaluation.

L'hépatite C chronique est une maladie grave qui peut entraîner des complications importantes à long terme, comme la cirrhose ou un cancer, et peut mener au décès. La qualité de vie des personnes atteintes est souvent détériorée par la présence d'un état de fatigue constant et important, l'altération des fonctions cognitives et d'autres troubles physiques ou psychologiques invalidants. Par ailleurs, les patients sont souvent réticents à divulguer leur maladie en raison de la peur du rejet ou de la discrimination. Plusieurs patients s'isolent socialement. La recherche d'un partenaire de vie ou le désir d'avoir un enfant sont entravés par leur maladie. Les incertitudes liées au futur et l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress et dépression, notamment chez ceux ayant déjà eu un échec thérapeutique. Les patients témoignent d'un besoin de recourir à des thérapies efficaces et bien tolérées. Ils désirent être traités avec un médicament le plus tôt possible, peu importe leur stade de fibrose, car ils veulent être libérés du fardeau de cette maladie.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Hépatite C chronique – cirrhose décompensée

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis qu'Epclusa^{MC}, en association avec la ribavirine, constitue une thérapie qu'il est responsable d'inscrire aux listes des médicaments pour le traitement des patients atteints d'hépatite C chronique de tous génotypes et qui présentent une cirrhose décompensée.

Hépatite C chronique – sans cirrhose décompensée

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis qu'Epclusa^{MC} constitue une thérapie qu'il est responsable d'inscrire aux listes des médicaments pour le traitement des patients atteints d'hépatite C chronique de tous génotypes qui ne présentent pas de cirrhose décompensée, selon une approche séquentielle en deux temps, synchronisée avec le remboursement d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak, accompagnée d'une condition spécifique et d'indications reconnues.

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique en raison du constat suivant :

- Des coûts additionnels d'environ 100 M\$ pourraient s'ajouter 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 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).

pour les 3 premières années suivant l'inscription d'Epclusa^{MC} pour le traitement des patients atteints d'hépatite C chronique ne présentant pas de cirrhose décompensée.

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.

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

Motifs de la position unanime

- L'usage d'Epclusa^{MC} entraîne une RVS12 chez une proportion très élevée de sujets atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6, qu'ils soient cirrhotiques ou non ou qu'ils aient déjà été traités pour le VHC ou non, et ce, même en présence de mutations NS5A.
- Pour le traitement des patients présentant une cirrhose décompensée, l'usage d'Epclusa^{MC} en concomitance avec la ribavirine entraîne une RVS12 chez une proportion très élevée de sujets. Malgré le faible nombre de patients inclus dans certains sous-groupes ou l'absence de patients dans d'autres, les résultats semblent rassurants puisque la présence d'une cirrhose décompensée ne semble pas réduire les taux de réponse au traitement.
- Epclusa^{MC} est bien toléré, quel que soit le stade de fibrose, ainsi qu'en présence ou non d'une cirrhose décompensée.
- L'accès à une molécule d'efficacité élevée, sans interféron, répond à un besoin de santé pour plusieurs populations de patients atteints d'une hépatite C chronique. Le besoin est particulièrement important chez les patients qui ont une cirrhose décompensée puisque leur état évolue rapidement et que tout délai supplémentaire peut leur porter préjudice.
- Epclusa^{MC} constitue un traitement efficient pour les patients de tous les génotypes, y compris ceux aux prises avec une cirrhose décompensée.
- L'impact budgétaire lié à l'inscription d'Epclusa^{MC} chez les patients n'ayant pas de cirrhose décompensée est de 100 M\$ sur 3 ans, tandis qu'il est de 1,2 M\$ pour les patients qui présentent une cirrhose décompensée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Arain A, Robaey G.** Eligibility of persons who inject drugs for treatment of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(36):12722-33.
- **Arora S, Kalishman S, Thornton K, et coll.** Expanding access to hepatitis C virus treatment--Extension for Community Healthcare Outcomes (ECHO) project: Disruptive innovation in specialty care. *Hepatology* 2010;52(3):1124-33.
- **Boonwaat L, Haber PS, Levy MH, et coll.** Establishment of a successful assessment and treatment service for Australian prison inmates with chronic hepatitis C. *Med J Aust* 2010;192(9):496-500.
- **Bruneau J, Zang G, Abrahamowicz M, et coll.** Sustained drug use changes after hepatitis C screening and counseling among recently infected persons who inject drugs: A longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2014;58(6):755-61.
- **Canadian Agency for Drugs and Technology in Health.** Drugs for chronic hepatitis C infection: Cost-effectiveness analysis. Volume 3, Issue 1C. Janvier 2016.

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 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).

- **Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et coll.** Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373(27):2618-28.
- **European Association for the Study of the Liver (EASL).** EASL Recommendations on treatment of Hepatitis C 2016 – Summary. Émis en septembre 2016. 23 p. [En ligne. Page consultée le 28 novembre 2016] www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf
- **Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et coll.** Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373(27):2599-607.
- **Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et coll.** Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015;373(27):2608-17.
- **Grebely J, Dore GJ.** Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? *Antiviral Res* 2014;104:62-72.
- **Hsu PC, Krajden M, Yoshida M et coll.** Health utilities and psychometric quality of life in patients with early- and late-stage hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:149-57.
- **Kreek MJ, Levran O, Reed B, et coll.** Opiate addiction and cocaine addiction: Underlying molecular neurobiology and genetics. *J Clin Invest* 2012;122(10):3387-93.
- **Lloyd AR, Clegg J, Lange J, et coll.** Safety and effectiveness of a nurse-led outreach program for assessment and treatment of chronic hepatitis C in the custodial setting. *Clin Infect Dis* 2013;56(8):1078-84.
- **McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT.** Health-state utilities in liver disease: A systematic review. *Med Decis Making* 2008;28(4):582-92.
- **Myers RP, Shah H, Burak KW, et coll.** An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29(1):19-34.
- **Savard AM, Simard C.** Analyse comparative de deux systèmes d'enquêtes publiques : l'affaire du sang contaminé (Canada-France). [En ligne. Page consultée le 9 juin 2015] : https://www.usherbrooke.ca/droit/fileadmin/sites/droit/documents/RDUS/volume_28/28-12-savardsimard.pdf
- **Sebastiani G, Ghali P, Wong P, et coll.** Physicians' practices for diagnosing liver fibrosis in chronic liver diseases: a nationwide, Canadian survey. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28(1):23-30.
- **Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, et coll.** A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: Risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998;27(1):108-17.
- **Treloar C, Rance J, Backmund M.** Understanding barriers to hepatitis C virus care and stigmatization from a social perspective. *Clin Infect Dis* 2013;57 Suppl 2:S51-5.
- **Turner KM, Hutchinson S, Vickerman P, et coll.** The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users: Pooling of UK evidence. *Addiction* 2011;106(11):1978-88.
- **Wise RA, Koob GF.** The development and maintenance of drug addiction *Neuropsychopharmacology* 2014;39(2):254-62.
- **Yap L, Carruthers S, Thompson S, et coll.** A descriptive model of patient readiness, motivators, and hepatitis C treatment uptake among Australian prisoners. *PLoS One.* 2014;9(2):e87564.

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 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).

EYLEA – Œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR)

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Eylea

Dénomination commune : Aflibercept

Fabricant : Bayer

Forme : Solution injectable

Teneurs : 40 mg/ml (1 ml)

Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à l'aflibercept sur les listes des médicaments pour le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne (OBVR), si la condition suivante est respectée et selon l'indication reconnue pour le paiement proposé.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable.

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne.

L'œil à traiter doit également satisfaire aux 3 critères suivants :

- acuité visuelle optimale après correction entre 6/12 et 6/120;
- épaisseur du centre de la rétine supérieure ou égale à 250 µm;
- absence de déficit pupillaire afférent.

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

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir des données qui permettent de démontrer un effet bénéfique clinique, c'est-à-dire une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle mesurée sur l'échelle de Snellen et une stabilisation ou une amélioration de l'œdème maculaire évaluée par une tomographie de cohérence optique. Les demandes de renouvellement seront autorisées pour des durées maximales de 12 mois. Les autorisations sont données à raison d'un maximum d'une dose par mois, par œil.

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 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).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'aflibercept est un agent anti-angiogénique qui se lie au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) ainsi qu'au facteur de croissance placentaire (PIGF). Grâce au blocage de ces facteurs, l'aflibercept réduit la croissance des vaisseaux sanguins et limite la perméabilité vasculaire. Il s'administre par voie intravitréenne et est indiqué, entre autres, « pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la branche veineuse rétinienne (OBVR) ». Actuellement, l'aflibercept est inscrit à la section des médicaments d'exception pour le traitement de plusieurs pathologies de l'œil, soit la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) en présence de néovascularisation choroïdienne, la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) et l'œdème maculaire diabétique (OMD).

Actuellement, aucun médicament pour traiter l'OBVR n'est inscrit aux listes. La photocoagulation au laser est utilisée pour réduire le risque de progression de l'œdème maculaire qui y est associé. Des traitements peuvent parfois être administrés en injection intravitréenne, notamment le bevacizumab (Avastin^{MC}), mais celui-ci n'est pas approuvé par Santé Canada pour cette indication. Le ranibizumab (Lucentis^{MC}) a fait l'objet d'une recommandation par l'INESSS en juin 2016, laquelle a été rendue publique en août 2016. Cependant, le ministre a reporté sa décision en raison d'un processus de négociation relatif à une entente d'inscription. Il s'agit de la première évaluation d'Eylea^{MC} par l'INESSS pour l'œdème maculaire attribuable à une OBVR.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles de Campochiaro (2015) et de Clark (2016) sont retenues pour apprécier la valeur thérapeutique.

Les publications de Campochiaro et de Clark rapportent les résultats de l'étude VIBRANT à des périodes de suivi de 24 semaines et 52 semaines, respectivement. Il s'agit d'un essai clinique multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité d'injections intravitréennes d'aflibercept, 2 mg, à la photocoagulation au laser. L'essai VIBRANT a été réalisé chez 183 adultes qui présentaient une déficience visuelle due à un œdème maculaire attribuable à une OBVR. Les patients étaient admissibles s'ils avaient reçu leur diagnostic dans les 12 mois précédents. Leur meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) devait se situer entre 73 et 24 lettres sur l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (correspondant à 6/12 et 6/95 sur l'échelle de Snellen). Les patients étaient répartis selon un ratio 1:1. Ils ont reçu, dans un seul œil, des injections d'aflibercept ou simulées toutes les 4 semaines pour un total de 6 injections, puis à toutes les 8 semaines à partir de la semaine 24. Le groupe témoin a reçu un traitement de photocoagulation au laser au départ, tandis que celui traité s'est vu administrer un traitement factice. L'objectif principal de l'étude était la proportion de patients ayant eu un gain de la MAVC d'au moins 15 lettres à la semaine 24, par rapport à la valeur initiale. À partir de la semaine 24, les patients du groupe témoin pouvaient recevoir de l'aflibercept à raison d'une dose aux 4 semaines pour 3 doses puis aux 8 semaines par la suite s'ils démontraient des signes de détérioration de la maladie selon des critères prédéfinis. Les principaux résultats, selon l'ensemble d'analyse intégral, 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 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).

Principaux résultats de l'essai VIBRANT (Campochiaro 2015, Clark 2016)

Paramètre d'évaluation	Campochiaro Résultats à 24 semaines		Clark Résultats à 52 semaines	
	Aflibercept (n = 91) (valeur p)	Photocoagulation au laser (n = 90)	Aflibercept (n = 91) (valeur p)	Photocoagulation au laser (n = 90)
Gain de la MAVC ^a ≥ 15 lettres ^{b,c}	52,7 % (0,0003)	26,7 %	57,1 % (0,0296)	41,1 %
MAVC ^{a,b}	17 lettres (< 0,0001)	6,9 lettres	17,1 lettres (0,0035)	12,2 lettres
Épaisseur du centre de la rétine ^b	-280,5 µm (< 0,0001)	-128 µm	-283,9 µm (0,0218)	-249,3 µm

a Meilleure acuité visuelle corrigée selon l'échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).

b Par rapport à la valeur initiale.

c Proportion de patients.

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

- Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté.
- L'étude inclut un nombre suffisant de patients.
- L'étude a été menée chez des patients qui avaient une MAVC moyenne de 58 lettres sur l'échelle ETDRS et une épaisseur du centre de la rétine moyenne d'environ 555 µm, ce qui permet de croire que la population incluse représente la population québécoise à qui s'adresserait ce traitement.
- Quoiqu'il ait été intéressant de comparer l'aflibercept à un autre agent anti-VEGF, le choix de la photocoagulation au laser comme comparateur est jugé adéquat.
- Le pourcentage d'abandons à 24 semaines, soit 6,6 % dans le groupe qui a reçu l'aflibercept contre 9,8 % dans le groupe qui s'est vu administrer le laser, est considéré comme faible.

Les résultats démontrent qu'une plus grande proportion de patients traités avec l'aflibercept obtient un gain d'au moins 15 lettres sur l'échelle ETDRS par rapport au groupe témoin après 24 semaines de traitement. Le gain observé sur la MAVC à 24 semaines est significativement plus élevé dans le groupe traité avec l'aflibercept que dans celui traité au laser, pour une différence de plus de 10 lettres. De l'avis des experts, une amélioration de 5 lettres sur l'échelle ETDRS par rapport à la MAVC initiale est jugée cliniquement significative chez cette population. Ces données démontrent que l'administration de l'aflibercept permet d'obtenir une amélioration cliniquement significative de l'acuité visuelle comparativement au laser. De plus, les patients du groupe aflibercept accusent une diminution plus marquée de l'œdème maculaire, tel qu'objectivé par une diminution de l'épaisseur du centre de la rétine.

Les données à 52 semaines de l'étude VIBRANT montrent que les bénéfices obtenus après 24 semaines de traitement se maintiennent, et ce, même lorsque les doses sont espacées aux 8 semaines. Quatre-vingts pourcents des patients du groupe témoin ont nécessité une poursuite du traitement avec l'aflibercept. Quoiqu'une amélioration de l'acuité visuelle chez ce

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 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).

groupe de patients soit observée, celle-ci demeure inférieure à celle obtenue chez le groupe traité avec l'aflibercept au cours des 52 semaines.

Au regard de l'innocuité, l'étude VIBRANT ne possède pas la puissance pour détecter une différence entre l'aflibercept et le traitement au laser pour ce qui est des effets indésirables. Parmi ceux rapportés, notons l'hémorragie conjonctivale et, fait rassurant, aucun cas d'endophtalmie n'a été signalé.

Besoin de santé

L'OBVR est une cause importante de déficience visuelle. Il est estimé qu'une grande proportion de patients atteints de cette pathologie auront une amélioration spontanée de leur vision en 3 à 4 mois. Pour l'instant, aucun médicament ne figure aux listes des médicaments pour le traitement de cette pathologie. Pour les personnes qui ne bénéficient pas d'une amélioration spontanée, la photocoagulation au laser constitue l'option de traitement. Toutefois, celle-ci, administrée tous les 3 à 4 mois selon le jugement du clinicien, est en général utilisée pour stabiliser l'acuité visuelle. L'amélioration de l'acuité visuelle est l'objectif principal poursuivi par les cliniciens dans le traitement cette pathologie. Par conséquent, l'aflibercept représente une nouvelle option thérapeutique pour ceux qui n'ont pas d'amélioration spontanée, leur permettant d'obtenir un gain d'acuité visuelle supérieur à celui qu'ils ont eu avec l'utilisation de la photocoagulation au laser.

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'aflibercept satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'œdème maculaire consécutif à une OBVR.

Motifs de la position unanime

- L'aflibercept améliore de façon cliniquement significative la vision des personnes atteintes d'OBVR par rapport à la photocoagulation au laser.
- Une plus grande proportion de patients traités avec l'aflibercept obtient un gain d'au moins 15 lettres sur l'échelle ETDRS par rapport au groupe témoin après 24 semaines de traitement.
- L'efficacité clinique des injections intravitréennes d'aflibercept pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OBVR se maintient jusqu'à 52 semaines.
- L'aflibercept est bien toléré et on ne rapporte aucun cas d'endophtalmie.
- L'aflibercept comble un besoin de santé chez les patients atteints d'une déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OBVR, en leur permettant d'obtenir une amélioration cliniquement significative de leur MAVC.

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

Le prix de vente garanti d'une fiole d'aflibercept est de 1 418 \$. Puisqu'elle permet l'administration d'une seule dose de 2 mg, le coût d'une injection est également de 1 418 \$. Selon le régime posologique maximal recommandé d'une injection par mois, le coût annuel de traitement peut s'élever à 19 000 \$ la première année, en tenant compte du coût des services professionnels du médecin pour l'injection. Ce coût pourrait s'ajouter à celui 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 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).

photocoagulation au laser, qui peut atteindre 952 \$ annuellement, pour un nombre maximal de 4 traitements.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle compare l'aflibercept au ranibizumab, administrés chez les sujets qui présentent de l'œdème maculaire attribuable à une OBVR. Au moment de cette évaluation, le ranibizumab n'est pas un comparateur adéquat puisqu'il n'est pas inscrit aux listes des médicaments pour cette indication. Donc, l'analyse de minimisation des coûts n'est pas retenue.

Le fabricant a également soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour objectif d'évaluer les ratios différentiels de l'aflibercept en comparaison avec la photocoagulation au laser chez une population atteinte d'une déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OBVR. Entre autres, cette analyse :

- comporte un modèle de Markov, avec des cycles d'une durée d'un mois, simulant l'évolution de la maladie en fonction de l'acuité visuelle à l'aide de cinq états de santé basés sur la MAVC, et un sixième état correspondant au décès;
- utilise un horizon temporel de 10 ans, pendant lequel les patients reçoivent leur traitement au cours des deux premières années seulement. Des gains d'acuité visuelle ne peuvent être obtenus que lors des 6 premiers mois de traitement, tandis que les 18 autres mois de traitements modélisent le maintien des gains précédemment obtenus. Le nombre moyen d'injections retenu est de ■■ et de ■■ pour les première et deuxième années, respectivement;
- s'appuie sur l'essai VIBRANT pour ce qui est des données en matière d'efficacité et d'innocuité, liées aux traitements. L'efficacité modélisée pour la deuxième année découle d'hypothèses émises sur la base de ce qui a pu être observé dans l'étude HORIZON (Heier 2012), alors qu'au-delà de cette période, elle correspond à la diminution naturelle de l'acuité visuelle due au vieillissement;
- utilise des valeurs d'utilité associées à chaque état de santé dérivées de l'étude Czoski-Murray (2009). Il est à noter que ces valeurs d'utilité sont validées lorsque l'œil atteint par l'occlusion est celui qui a la meilleure acuité visuelle;
- présente les résultats selon une perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle seuls les coûts directs ont été considérés. Ces coûts incluent ceux des traitements, de leur administration et de leur suivi, de la perte de vision et de la prise en charge des effets indésirables.

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 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).

Ratios coût-utilité différentiels de l'aflibercept comparativement à la photocoagulation au laser pour le traitement de l'œdème maculaire lié à l'OBVR

		Aflibercept	Photocoagulation au laser	Résultat différentiel
FABRICANT (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)				
QALY par patient				
Coût total par patient		\$	\$	\$
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 À VIE ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)				
QALY par patient		8,92	8,78	0,14
Coût total par patient		39 081 \$	26 793 \$	12 288 \$
Ratio coût-utilité différentiel				89 376 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	48 337 \$/QALY gagné ^a à 114 463 \$/QALY gagné ^b		
Autres indicateurs pharmacoéconomiques		Ratio différentiel selon la réduction de prix de l'aflibercept : 10 % : 77 496 \$/QALY gagné 20 % : 65 615 \$/QALY gagné 30 % : 53 735 \$/QALY gagné 40 % : 41 855 \$/QALY gagné		

a Les valeurs d'utilité proviennent d'une source différente de celle du scénario de base.

b Le pourcentage d'œil traité qui est celui avec la meilleure vision est fixé à 4,4 %, tel qu'observé à l'entrée dans l'étude BRIGHTER (Tadayoni 2016).

Dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique est d'une bonne qualité méthodologique. Toutefois, l'INESSS s'est interrogé sur plusieurs éléments de l'analyse susceptibles d'affecter l'estimation du ratio coût-utilité différentiel. Les paramètres suivants ont donc été ajoutés ou modifiés :

- Horizon temporel et perspective : L'impact de la maladie sur la qualité de vie et l'autonomie à long terme justifie le choix d'un horizon à vie. Aussi, ces mêmes motifs expliquent l'utilisation d'une perspective sociétale plutôt que celle d'un ministère de la santé.
- Atteinte bilatérale : Afin d'être davantage représentatif de la situation clinique, des changements ont été apportés afin de tenir compte de l'atteinte bilatérale qui est estimée à 10 % des personnes.
- Œil doté de la meilleure vision : Selon les experts consultés, le pourcentage de patients dont l'œil traité est celui doté de la meilleure vision est fixé à 10 % pour les 2 années de traitement.
- Valeurs d'utilité : En ce qui concerne l'œil qui a la moins bonne vision, les valeurs d'utilité présentées par le fabricant ont été modifiées pour des valeurs jugées plus réalistes. De plus, en raison de l'inclusion de l'atteinte bilatérale, une série de valeurs d'utilité en lien avec chacun des états de santé a été ajoutée pour l'œil doté de la meilleure vision. Parmi les différentes séquences de valeurs proposées pour chacun des yeux, provenant de différentes sources issues de la documentation scientifique, le choix a notamment reposé sur la valeur d'utilité liée à l'état de santé qui a la meilleure acuité visuelle ainsi que sur le différentiel entre la valeur d'utilité liée à cet état et celle de l'état qui a la pire acuité

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 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).

visuelle. Aussi, de l'avis des experts consultés, le différentiel entre les valeurs d'utilité de ces états devrait être moins grand quand l'œil traité est celui qui a la moins bonne vision que lorsqu'il s'agit de l'œil doté de la meilleure vision.

- **Durée de traitement :** Les injections de l'aflibercept sont modélisées au cours des deux premières années seulement. Or, comme il a été démontré dans l'essai RETAIN (Campochiaro, 2014) qui porte sur le ranibizumab, certains patients peuvent bénéficier de l'administration d'un anti-VEGF au-delà de la deuxième année. Toutefois, en raison des limites de la modélisation, l'effet sur le ratio de la prolongation du traitement ne peut être estimé.

À la suite des modifications précédentes, l'INESSS estime que le ratio coût-utilité différentiel est de 89 376 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) lorsqu'une perspective sociétale est adoptée. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées et elles ont généré des ratios coût-utilité différentiels variant de 48 337 \$/QALY gagné à 114 463 \$/QALY gagné. Ces résultats témoignent notamment de l'incertitude associée aux valeurs d'utilité liées aux états de santé. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS est donc d'avis que l'aflibercept ne constitue pas une option efficiente et qu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OBVR.

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'OVR est un trouble vasculaire rétinien fréquent et son incidence augmente avec l'âge. L'œdème maculaire qui peut en résulter peut entraîner des hémorragies intravitréennes. Sans traitement efficace, la vision des personnes atteintes peut se détériorer jusqu'à la cécité légale. Les personnes touchées par l'OVR voient leur qualité de vie grandement affectée. Une proportion élevée de personnes traitées avec l'aflibercept pourraient, entre autres, retrouver la capacité de lire, de travailler ou de conduire. En effet, le gain d'acuité visuelle obtenu avec l'aflibercept pourrait permettre, notamment, à certains d'entre eux d'atteindre l'acuité visuelle minimale requise pour la conduite automobile, au Québec (≥ 65 lettres). Ce sont des bénéfices majeurs pour les personnes atteintes et, conséquemment, pour leur famille.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire relative au remboursement de l'aflibercept pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OBVR. Elle repose sur des données épidémiologiques que l'INESSS a retenues lors de l'évaluation de l'analyse d'impact budgétaire du ranibizumab pour le traitement de la même indication. Le fabricant estime que le nombre d'yeux traités serait [REDACTED] serait inscrit aux listes des médicaments pour cette indication. De fait, il n'existe actuellement aucun traitement inscrit sur les listes pour l'OBVR. Ainsi, il est supposé que [REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED] yeux seraient traités au cours de chacune des 3 premières années suivant l'ajout de l'indication reconnue. Pour cette analyse, le coût du traitement par œil est établi selon un nombre moyen de [REDACTED] injections d'aflibercept pour chaque année 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 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).

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication à Eylea^{MC} pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une OBVR

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Nombre d'yeux	■	■	■	■
INESSS	RAMQ	1 028 919 \$	2 688 904 \$	3 456 873 \$	7 174 695 \$
	Nombre d'yeux	145	247	253	645
IMPACT NET					
Fabricant ^a	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
INESSS ^b	RAMQ	1 063 705 \$	2 779 810 \$	3 573 744 \$	7 417 259 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			4 127 285 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			11 036 780 \$

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 La fréquence de survenue des résolutions spontanées est augmentée de 55 % à 75 % (Mitry 2013).

d La fréquence de survenue des résolutions spontanées est diminuée de 55 % à 33 % (Mitry).

Le nombre d'yeux traités retenus par le fabricant est jugé adéquat. Toutefois, l'INESSS considère que certaines hypothèses nécessaires à l'estimation de l'impact budgétaire de l'aflibercept sont manquantes. Ainsi, il a réalisé une analyse basée sur les postulats additionnels suivants :

- Nombre d'injections : Pour la première année de traitement, il est anticipé que chaque patient recevrait ■ injections. Pour les deuxième et troisième années, la fréquence d'injection est établie à ■ et ■, respectivement. Ces nombres découlent d'une hypothèse voulant que le nombre total d'injections par patient avec l'aflibercept correspondrait à celui du ranibizumab, tel qu'observé dans les essais HORIZON et RETAIN.
- Durée de traitement : Il est estimé que tous les patients poursuivront leurs injections d'aflibercept pendant une deuxième année et que ■ % seront traités pendant une durée de 3 ans. Cette modification a un effet à la hausse sur les coûts par rapport aux estimations du fabricant.
- Un pourcentage d'abandons du traitement a été inclus, sur la base des données à 6 mois du groupe ayant reçu l'aflibercept dans l'essai VIBRANT.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 7,4 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'ajout de cette indication pour l'aflibercept. Toutefois, les estimations d'impact budgétaire pourraient être quelque peu différentes si l'utilisation de traitements pharmacologiques non approuvés pour cette indication et l'endroit où ils seraient administrés (clinique ou hôpital) étaient considérés. En effet, il est difficile d'estimer le nombre de patients qui reçoivent actuellement le bevacizumab et qui passeraient à l'aflibercept. De plus, la proportion de personnes qui prennent ce médicament en milieu hospitalier est inconnue.

Considérations particulières

Bien que l'INESSS soit sensible aux éléments cités précédemment, le rapport entre le coût et l'efficacité de l'aflibercept n'est pas acceptable. L'INESSS est d'avis que dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'administration de l'aflibercept en injection

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 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).

intravitréenne chez les patients atteints d'une déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OBVR ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'il est responsable d'ajouter une indication reconnue à l'aflibercept aux listes des médicaments pour le traitement de la déficience visuelle due à un œdème maculaire consécutif à une OBVR, si la condition ci-dessous est respectée.

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable, en raison des constats suivants :

- Le ratio coût-utilité différentiel de l'aflibercept comparativement à la photocoagulation au laser se situe au-delà des valeurs jugées acceptables. De plus, il est empreint d'incertitude. Selon les analyses de sensibilité déterministes, il pourrait varier de 48 337 \$/QALY gagné à 114 463 \$/QALY gagné.
- L'impact budgétaire net sur le budget de la RAMQ est substantiel, soit de près de 7,4 M\$ au cours des 3 premières années.

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

Motifs de la position unanime

- L'aflibercept améliore la vision des personnes atteintes d'OBVR par rapport à la photocoagulation au laser.
- L'efficacité se maintient jusqu'à 52 semaines.
- Le profil d'innocuité est jugé sécuritaire.
- Lorsque comparé à la photocoagulation au laser, l'aflibercept ne représente pas une option jugée efficace; le ratio coût-utilité différentiel se situe au-delà des valeurs habituellement jugées acceptables et est empreint d'incertitude.
- À défaut d'une atténuation du fardeau économique, l'ajout de l'indication entraînerait des dépenses supplémentaires de l'ordre de 7,4 M\$ au sein du budget de la RAMQ pour les 3 premières années.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et coll.** Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion : Six month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117(6): 1102-12
- **Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J et coll.** Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: The RETAIN study. *Ophthalmology* 2014;121(1):209-19.
- **Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, et coll.** Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: The 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2015;122:538-544.
- **Clark WL, Boyer DS, Heier JS, et coll.** Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2016;123(2):330-336.

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 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).

- **Czoski-Murray C, Carlton J, Brazier J, et coll.** Valuing condition specific health states using simulation contact lenses. *Value Health* 2009;12(5):793-9.
- **Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et coll.** Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: Long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012;119(4):802-9.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Lucentis^{MC} – Œdème maculaire consécutif à une occlusion d'une branche veineuse rétinienne. INESSS; 2016. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Ao%C3%Bt_2016/Lucentis_2016_06.pdf
- **Mitry D, Bunce C, Charteris D.** Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD009510.
- **Regnier SA, Larsen M, Bezlyak V, et coll.** Comparative efficacy and safety of approved treatments for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: A network meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5:e007527. DOI:10.1136/bmjopen-2014-007527.
- **Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, et coll.** Individualized stabilization criteria-driven ranibizumab versus laser in branch retinal vein occlusion: Six-month results of BRIGHTER. *Ophthalmology* [En ligne. Page publiée le 30 mars 2016] DOI: 10.1016/j.ophta.2016.02.030.

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 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).
--

PRALUENT^{MC} – Hypercholestérolémie familiale hétérozygote et maladie cardiovasculaire athéroscléreuse

FÉVRIER 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 – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées (hypercholestérolémie familiale hétérozygote)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique (maladie cardiovasculaire athéroscléreuse)

RECOMMANDATION - Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Praluent^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) à moins que la condition suivante soit respectée. Le cas échéant, une indication reconnue pour le paiement est proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût de Praluent^{MC} acceptable.

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ pour le traitement des adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), confirmée par génotypage ou par phénotypage, chez qui l'utilisation d'une statine à dose optimale en association avec l'ézétimibe n'a pas permis un contrôle adéquat de la cholestérolémie, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication.

Chez les patients sans maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par une réduction de la concentration de C-LDL d'au moins 50 % par rapport à la valeur de base, soit avant tout traitement hypolipémiant.

Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par l'atteinte d'une concentration de C-LDL < 2 mmol/l.

Le phénotypage est défini par une concentration de C-LDL > 4 mmol/l chez les enfants de moins de 16 ans ou > 4,9 mmol/l chez les adultes avant le début d'un traitement et au moins un des éléments suivants :

- une histoire familiale d'HFHe confirmée par génotypage chez un parent du premier degré;

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 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).
--

- La présence d'une mutation causant une hypercholestérolémie familiale des gènes LDLR, ApoB ou PCSK9 chez un parent du premier degré;
- la présence de xanthomes chez la personne ou chez un des parents du premier ou du deuxième degré;
- La présence d'un arc cornéen avant l'âge de 45 ans chez un parent du premier degré;
- une histoire familiale d'une concentration de C-LDL > 4,9 mmol/l chez un parent adulte du premier degré ou ≥ 4 mmol/l chez un parent du premier degré âgé de moins de 18 ans;
- une histoire familiale d'une concentration du cholestérol total > 7,5 mmol/l chez un parent adulte du premier ou du deuxième degré ou > 6,7 mmol/l chez un parent du premier degré âgé de moins de 16 ans.

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

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit une diminution $\geq 40\%$ de la concentration de C-LDL par rapport à la valeur avant le début du traitement avec l'alirocumab. Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'alirocumab sont données à raison d'une dose maximale de 150 mg toutes les 2 semaines.

RECOMMANDATION - Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste

L'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Praluent^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique

À l'intention du public

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique qui consiste en une élévation du mauvais cholestérol dans le sang dès la naissance. Cela a pour conséquence d'augmenter le risque de maladies cardiovasculaires. Elle se présente sous deux formes, l'hétérozygote et l'homozygote. Il ne sera question dans cet avis que de la forme hétérozygote puisque l'alirocumab n'est pas autorisé par Santé Canada pour le traitement de la forme homozygote. La forme hétérozygote est plus fréquente au Québec que dans les autres provinces. Les symptômes et les complications cardiovasculaires de la maladie apparaissent souvent avant l'âge de 50 ans.

Le traitement standard consiste en un régime alimentaire faible en graisses, associé à la prise de statines, d'Ezetrol^{MC} ou d'autres hypolipémiants. Malgré le recours à ces traitements, plusieurs patients sont encore à risque d'accidents cardiovasculaires. Ainsi, une nouvelle classe de médicaments qui abaissent le mauvais cholestérol a été récemment commercialisée. Praluent^{MC} est l'un des représentants de cette nouvelle classe

Les résultats de plusieurs études démontrent que Praluent^{MC} est efficace et sécuritaire à court terme pour diminuer le mauvais cholestérol. Cependant, les données actuelles ne nous permettent pas de savoir si Praluent^{MC} diminue les accidents cardiovasculaires causés par cette maladie génétique. Par conséquent,

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 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).

une incertitude demeure quant à l'effet de l'alirocumab chez cette population. Son administration se fait par voie sous-cutanée, toutes les deux semaines.

Comparativement aux statines associées à Ezetrol^{MC}, Praluent^{MC} est plus coûteux. L'analyse présentée par le fabricant pour l'évaluation du rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) a de trop nombreuses limites pour que l'INESSS puisse statuer sur cet aspect.

Pour traiter 1 537 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, il en coûterait 23,6 M\$ au système de santé, au cours des 3 prochaines années. Malheureusement, dans un contexte de ressources limitées, l'INESSS doit émettre des recommandations pour que les ressources soient investies de façon responsable, afin de permettre d'aider le plus grand nombre possible de personnes dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le prix de Praluent^{MC} est très élevé par rapport aux bienfaits démontrés, l'INESSS recommande au ministre de ne pas l'inscrire, à moins que le fabricant ne contribue à la réduction du fardeau économique.

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse

Contrairement à l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse n'est pas une condition uniquement génétique. La concentration de mauvais cholestérol est habituellement moins élevée que dans les conditions génétiques. L'accumulation de dépôts gras constitués, entre autres, de mauvais cholestérol se développe de façon progressive au fil des ans. Les complications cardiovasculaires qui en résultent apparaissent plus tardivement que dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

Le traitement standard consiste également en un régime alimentaire faible en graisses, associé à la prise de statines et d'Ezetrol^{MC}. Malgré le recours à ces traitements, plusieurs patients sont encore à risque d'accidents cardiovasculaires. C'est pourquoi de nouveaux médicaments, tel Praluent^{MC}, qui abaissent le mauvais cholestérol ont été récemment commercialisés.

Les résultats de plusieurs études démontrent que Praluent^{MC} est efficace et sécuritaire pour réduire le mauvais cholestérol chez cette population. Toutefois, les données actuelles sont insuffisantes pour permettre à l'INESSS de savoir si Praluent^{MC} diminue les événements cardiovasculaires. Des données supplémentaires sont jugées nécessaires.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'alirocumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G2 (IgG2) humain, qui a une forte affinité de liaison pour la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). Cette protéine dégrade les récepteurs de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL), ce qui augmente la concentration sanguine de C-LDL. En se liant à la PCSK9, l'alirocumab empêche la dégradation de ces récepteurs, si bien que la concentration de C-LDL sanguine est abaissée. Il est indiqué « comme traitement d'appoint au régime alimentaire et aux statines à la dose maximale tolérée chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote ou une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste, afin d'obtenir une diminution supplémentaire du taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (C-LDL) ». Il s'agit de la première évaluation de l'alirocumab 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 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).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Les patients qui souffrent d'hypercholestérolémie ont un risque plus élevé de subir un événement cardiovasculaire et ce risque est lié principalement à la concentration de C-LDL. En effet, une relation est observée entre la concentration de C-LDL élevée et le nombre important d'événements graves d'origine cardiovasculaire, tels l'infarctus du myocarde, l'accident ischémique cérébral, l'utilisation de procédures de revascularisation et le décès. Ce risque est supérieur chez les patients présentant une HFHe, comparativement aux patients qui n'en sont pas atteints.

L'hypercholestérolémie familiale est une dyslipidémie héréditaire qui se caractérise par une élévation isolée de la concentration de C-LDL dans le sang. La HFHe est une maladie génétique plus fréquente au Québec qu'ailleurs dans le monde, en raison d'un effet fondateur qui explique la diffusion de cette anomalie génétique. La prévalence au Québec peut atteindre 1 sur 270, alors qu'au Canada, cette proportion est de 1 sur 500 personnes. Des dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthomes) sont présents chez la majorité des patients non traités de plus de 50 ans. La diète et les médicaments hypolipémiants sont la pierre angulaire du traitement. Les statines administrées à dose optimale sont les hypolipémiants oraux recommandés en première intention de traitement. Elles sont habituellement associées à l'ézétimibe ou à d'autres hypolipémiants pour une plus grande efficacité. Malgré le recours à ces divers traitements, la plupart des patients qui présentent une HFHe n'atteignent pas les valeurs cibles de C-LDL suggérées afin de réduire de façon optimale les accidents cardiovasculaires et la mortalité qui en découle.

Analyse des données

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, la publication de Kastelein (2015) (ODYSSEY FH I et FH II), l'étude de Ginsberg (2016) (ODYSSEY HIGH FH), l'étude de Robinson (2015) (ODYSSEY LONG TERM) ainsi que l'étude de Cannon (2015) (ODYSSEY COMBO II) ont été prises en considération.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

La publication de Kastelein présente les données de deux essais multicentriques de phase III, réalisés en groupes parallèles, à répartition aléatoire et à double insu. Ces études, d'une durée de 78 semaines, ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'alirocumab à celles du placebo. Elles ont été réalisées chez 735 adultes atteintes d'HFHe, traités avec des doses stables de statines avec ou sans un autre hypolipémiant. Ces traitements étaient maintenus pendant l'étude. À l'entrée de l'étude, les patients devaient présenter des concentrations de C-LDL de 2,6 mmol/l ou plus en prévention primaire, ou de 1,8 mmol/l ou plus en prévention secondaire. L'alirocumab était administré à la dose de 75 mg toutes les deux semaines, mais cette dose pouvait être augmentée à 150 mg si la concentration de C-LDL était de 1,8 mmol/l ou plus à la semaine 8. Le paramètre d'évaluation principal est défini par la différence des concentrations de C-LDL, à 24 semaines, par rapport aux valeurs de base. Les principaux résultats obtenus selon une population en intention de traitement 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 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).
--

Principaux résultats de la publication de Kastelein (ODYSSEY FH I et FH II) à 24 semaines

Paramètre d'évaluation	ODYSSEY FH I		ODYSSEY FH II	
	Alirocumab (n = 322)	Placebo (n = 163)	Alirocumab (n = 166)	Placebo (n = 81)
Différence ^a C-LDL ^b	-48,8 %	9,1 %	-48,7 %	2,8 %
Différence par rapport au placebo (valeur p)	-57,9 % (p < 0,0001)		-51,4 %; p < 0,0001	
Proportion de patients dont le C-LDL ^b est inférieur à 1,8 mmol/l ou 2,6 mmol/l ^c (valeur p)	72,2 %	2,4 %	81,4 %	11,3 %
	(p < 0,0001)		(p < 0,0001)	

a Différence de la moyenne des moindres carrés par rapport aux valeurs de base.

b Cholestérol des lipoprotéines de basse densité.

c Proportion de patients avec ou sans événement cardiovasculaire, dont la concentration de C-LDL atteinte est inférieure à 1,8 mmol/l ou inférieure à 2,6 mmol/l, respectivement.

Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les groupes. La répartition aléatoire est adéquate et le double insu est respecté. L'âge moyen des patients est d'environ 52 ans et la concentration initiale moyenne de C-LDL est d'environ 3,5 mmol/l. Notons que plus de 80 % des patients recevaient une haute dose de statines et plus de 50 % recevaient également de l'ézétimibe.

Les résultats montrent que l'alirocumab, associé à une statine avec ou sans un autre hypolipémiant, diminue de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL à 24 semaines, comparativement au placebo. Ces résultats se maintiennent (ODYSSEY FH I : 51,8 % et FH II : 52,1 %) jusqu'à 78 semaines. La proportion de patients avec ou sans événement cardiovasculaire qui atteignent les cibles de C-LDL de 1,8 mmol/l ou de 2,6 mmol/l, respectivement, est beaucoup plus élevée dans le groupe qui recevait l'alirocumab. Bien qu'il soit accepté qu'une diminution de la concentration de C-LDL corrèle avec une réduction des événements cardiovasculaires, une incertitude demeure quant à l'efficacité de l'alirocumab sur la diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. En effet, aucune étude publiée n'a évalué ces paramètres chez cette population. Par conséquent, une incertitude demeure quant à l'effet de l'alirocumab chez cette population.

Les effets indésirables les plus fréquents avec l'alirocumab, comparativement au placebo, sont les réactions au site d'injection (12 % contre 11 %) et les nasopharyngites (11 % contre 7 %). La présence d'anticorps anti-alirocumab peut atteindre 8,6 % chez les patients sous alirocumab, contre 1 % avec le placebo. Cependant, ces anticorps ne semblent pas diminuer l'efficacité du produit à 78 semaines. Des événements neurocognitifs sont signalés, mais leur incidence est de moins de 1 %. Les abandons dus aux effets indésirables sont rares dans les groupes.

L'étude ODYSSEY HIGH FH est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. D'une durée de 78 semaines, elle a pour but de comparer à celles du placebo l'efficacité et l'innocuité de l'alirocumab à la plus haute dose, soit celle de 150 mg, administrée toutes les deux semaines. Elle a été réalisée chez 107 adultes atteints d'HFHe dont la concentration moyenne de C-LDL avoisine les 5,1 mmol/l malgré des doses stables de statines avec ou sans un autre hypolipémiant. Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique.

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 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).

Les résultats montrent que l'alirocumab associé à une statine diminue de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL à 24 semaines, comparativement aux valeurs de base (-45,7 %) ainsi qu'au placebo (-39,1 %) chez les patients atteints d'HFHe. Ces résultats se maintiennent jusqu'à 78 semaines. L'administration d'alirocumab à haute dose pendant 78 semaines est associée à un faible niveau d'immunogénicité. En effet, la présence d'anticorps anti-alirocumab a été observée chez deux patients, un dans chaque groupe. La présence de ces anticorps n'a pas semblé affecter la réponse au traitement des patients concernés.

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste

L'étude ODYSSEY LONG TERM est un essai de phase III, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 78 semaines. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'alirocumab à celles du placebo. Elle a été réalisée chez 2 341 adultes exposés à un risque cardiovasculaire élevé et dont l'hypercholestérolémie est mal maîtrisée. Les personnes atteintes d'HFHe composent environ 18 % de la population. Les patients recevaient la dose la plus élevée de statines qu'ils pouvaient tolérer, avec ou sans un autre hypolipémiant. L'alirocumab était administré à la dose de 150 mg toutes les deux semaines. Les résultats démontrent que l'alirocumab, associé à une statine avec ou sans un autre hypolipémiant, diminue de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL à 24 semaines, comparativement au placebo (-62 %; $p < 0,001$). Ce résultat se maintient à 78 semaines (-56 %; $p < 0,001$). Les effets indésirables les plus fréquents avec l'alirocumab comparativement au placebo sont, respectivement, les réactions au site d'injection (6 % contre 4 %), les myalgies (5 % contre 3 %), les événements neurocognitifs (1 % contre 0,5 %) et les événements ophtalmologiques (3 % vs 2%). Les abandons en raison des effets indésirables sont de 7 % dans le groupe recevant l'alirocumab et de 6 % avec le placebo.

Une analyse *post-hoc* rapporte une diminution de certains événements cardiovasculaires dans le groupe recevant l'alirocumab, comparativement au groupe recevant le placebo, pour un rapport des risques instantanés de 0,52 (IC95 % : 0,31 à 0,90). Bien que cette analyse suggère une diminution des événements cardiovasculaires dans le groupe recevant l'alirocumab, il s'agit de données préliminaires. En effet, cette analyse est effectuée a posteriori, uniquement à partir de données d'innocuité. De plus, un faible nombre d'événements est recensé. Par conséquent, ces résultats ne peuvent être retenus pour soutenir l'efficacité de l'alirocumab pour le traitement de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse.

L'essai de Cannon est une étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Cette étude, d'une durée de 104 semaines, a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'alirocumab à celles de l'ézétimibe. Elle a été réalisée chez 720 adultes exposés à un risque cardiovasculaire élevé et dont l'hypercholestérolémie est mal maîtrisée. Les patients recevaient la dose la plus élevée de statines qu'ils pouvaient tolérer. L'alirocumab était administré à la dose de 75 mg toutes les deux semaines. Une augmentation de la dose à 150 mg toutes les deux semaines était possible pour les patients dont le C-LDL était de 1,8 mmol/l ou plus à la semaine 8. Le paramètre d'évaluation principal est défini par le pourcentage de variation de C-LDL à 24 semaines, par rapport aux valeurs de base. Les principaux résultats obtenus selon une population en intention de traitement 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 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).

Principaux résultats de l'étude de Cannon (2015) (ODYSSEY COMBO II) à 24 semaines

Paramètre d'évaluation	Alirocumab (n = 467)	Ézétimibe (n = 240)	Différence et valeur p
Variation ^a du C-LDL ^b à 24 semaines	-50,6 %	-20,7 %	-29,8 %; p < 0,0001
Proportion de patients ayant atteint un taux de C-LDL inférieur à 1,8 mmol/l	77 %	45,6 %	p < 0,0001
Variation ^c du C-LDL ^b À 52 semaines	-49,5 %	-18,3 %	n.d.

a Variation par rapport aux valeurs de base à 24 semaines, exprimée par la moyenne des moindres carrés.

b Cholestérol des lipoprotéines de basse densité.

c Variation par rapport aux valeurs de base à 52 semaines, exprimée par la moyenne des moindres carrés.

n.d. Non disponible.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les patients sont bien répartis, le double insu est respecté et les groupes sont similaires. L'âge moyen des patients est de 62 ans et 90 % d'entre eux ont déjà présenté une maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste. La concentration initiale moyenne de C-LDL avoisine les 2,8 mmol/l. Notons que 67 % des patients recevaient une haute dose de statines. Environ 18 % des participants ont eu une augmentation de la dose d'alirocumab à 150 mg toutes les deux semaines. Les résultats démontrent que l'alirocumab associé à une statine diminue de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL à 24 semaines, comparativement aux valeurs de base ou à l'ézétimibe. Ces résultats se maintiennent jusqu'à 52 semaines. L'administration d'alirocumab pendant 52 semaines est en général bien tolérée. Peu de patients ont présenté une réaction au site d'injection avec l'alirocumab (3 %).

Bien qu'il soit accepté qu'une diminution de la concentration de C-LDL soit liée à une réduction des événements cardiovasculaires, cette relation est démontrée avec l'utilisation des statines et non avec cette nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de la PCSK9. Par conséquent, une incertitude demeure quant à l'efficacité de l'alirocumab sur la diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. Seules des données évaluant l'effet de l'alirocumab en prévention secondaire d'événements cardiovasculaires, chez les patients atteints d'hypercholestérolémie, pourront permettre à l'INESSS d'apprécier les bénéfices de ce traitement sur la réduction d'événements cardiovasculaires.

Besoin de santé

Actuellement, les patients dont la concentration de C-LDL n'atteint pas les cibles recommandées sont traités avec des hypolipémiants, principalement des statines avec ou sans un autre hypolipémiant. Malgré ces traitements, plusieurs patients dont une majorité présente une HFHe n'atteignent pas les valeurs cibles recommandées pour les concentrations de C-LDL (Anderson 2016, Pijlman 2010). Ils demeurent ainsi exposés à un risque élevé d'événements cardiovasculaires. Pour ces raisons, de nouvelles avenues thérapeutiques possédant des mécanismes d'action différents sont requises. À noter que l'essai préalable de statines à la dose maximale tolérée, en association avec l'ézétimibe ou d'autres hypolipémiants, est recommandé, à moins de contre-indications, car l'ajout d'un inhibiteur de la PCSK9 à la thérapie ne vise pas à remplacer les hypolipémiants de base. L'alirocumab est le second inhibiteur de la PCSK9 après l'évolocumab, mais ce dernier n'est pas inscrit aux listes pour le traitement des patients atteints d'HFHe. Par conséquent, l'alirocumab comblerait un besoin de santé pour 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 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).

population atteinte d'HFHe. Les données actuelles ne nous permettent toutefois pas de conclure que l'alirocumab comblerait le besoin de santé chez les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires athéroscléreuses, car l'effet sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires n'est pas connu.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

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

Motifs de la position unanime

- L'alirocumab administré toutes les 2 semaines, en association à une statine ainsi qu'à un hypolipémiant d'une autre classe, diminue de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL à 24 semaines, par rapport au placebo. L'efficacité se maintient jusqu'à 78 semaines.
- L'efficacité de l'alirocumab sur la diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires n'est pas encore démontrée. Par conséquent, une incertitude demeure quant à l'effet, sur les événements cardiovasculaires, de l'alirocumab chez cette population.
- L'effet indésirable le plus fréquent avec l'alirocumab, comparativement au placebo, est la réaction au site d'injection.
- L'alirocumab comblerait un besoin de santé important pour la population atteinte d'HFHe. En effet, malgré les traitements hypolipémiants disponibles les concentrations de C-LDL de ces patients demeurent très éloignées des valeurs cibles reconnues. Ainsi, relativement tôt dans la vie, ces patients sont atteints de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques. Par conséquent, la mortalité qui en découle est plus importante que dans la population générale.

Maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste

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 la maladie cardiovasculaire cliniquement manifeste.

Motifs de la position unanime

- L'alirocumab administré toutes les 2 semaines, en association à une statine ainsi qu'à un hypolipémiant d'une autre classe, diminue de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL à 24 semaines, par rapport au placebo. L'efficacité se maintient jusqu'à 78 semaines.
- L'efficacité de l'alirocumab sur la diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires n'est pas encore démontrée. Des données permettant d'apprécier ces paramètres sont jugées essentielles, car contrairement à la population atteinte d'HFHe, ces patients présentent une concentration de C-LDL plus proche des valeurs cibles reconnues.
- Le besoin de santé est important, mais les données actuelles ne permettent pas 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 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).

savoir si l'alirocumab le comblerait.

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

Le prix de vente garanti d'un stylo prérempli d'alirocumab est de 279,36 \$ pour les 2 teneurs, soit 75 mg/ml et 150 mg/ml. Chez les patients atteints d'HFHe, le coût de 28 jours de traitement est de 559 \$ pour une administration de 75 mg toutes les 2 semaines. Après 8 semaines la dose peut être augmentée à 150 mg toutes les 2 semaines pour un coût identique. Ce coût s'ajoute à celui des statines (5 \$ à 43 \$) et de l'ézétimibe (10 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une étude coût-utilité non publiée, qui a notamment pour objectif d'évaluer l'efficience de l'alirocumab comme traitement d'appoint aux statines à la dose maximale tolérée, comparativement aux statines seules, chez les adultes présentant une HFHe. Entre autres, cette étude :

- s'appuie sur les données d'efficacité et de qualité de vie provenant des études du programme clinique ODYSSEY;
- retient, comme caractéristiques initiales de la cohorte modélisée, celles issues de la base de données britannique en médecine générale UK THIN et de l'étude de Morschladt (2004);
- repose sur l'évaluation du risque cardiovasculaire provenant de deux méta-analyses : l'une portant sur les statines (Cholesterol Treatment Trialists 2012) et l'autre portant sur les inhibiteurs de la PCSK9 (Navarese 2015).

Les conclusions de cette étude pharmacoéconomique ne sont toutefois pas retenues puisque l'analyse comporte une multitude de limites. Parmi les principales, notons :

- Le risque cardiovasculaire des patients traités par l'alirocumab est issu d'une méta-analyse (Navarese) qui présente plusieurs limites importantes, lesquelles entachent la validité des conclusions qui en découlent. À titre d'exemple, les résultats combinent l'effet cardiovasculaire d'autres inhibiteurs de la PCSK9, et ce, chez des patients qui présentent divers types de dyslipidémie. De plus, cet effet des traitements est estimé à partir de données d'innocuité puisqu'aucune des études n'intégrait de mesure de morbidité ou de mortalité cardiovasculaires comme paramètre d'efficacité principal.
- Le fabricant estime que l'effet de la réduction des concentrations de C-LDL sur la réduction des événements cardiovasculaires est identique à celui induit par les statines. Bien que l'INESSS reconnaisse que la baisse des concentrations de C-LDL avec l'alirocumab entraîne possiblement une diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires, il demeure une incertitude quant à l'impact de cette diminution. Ainsi, l'hypothèse selon laquelle les inhibiteurs de la PCSK9 et les statines ont un effet similaire sur la réduction du risque cardiovasculaire est incertaine.

Par conséquent, les résultats générés par l'analyse coût-utilité sont empreints d'une grande incertitude rendant leur interprétation très hasardeuse. En l'absence de données cliniques adéquates sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires de l'alirocumab, l'INESSS n'est pas en mesure de se prononcer sur l'efficience de ce produit et donc sur sa valeur pharmacoéconomique. Ainsi, il considère que le produit 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 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).

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'HFHe est une maladie héréditaire caractérisée par une élévation de la concentration de C-LDL associée à d'importantes complications cardiovasculaires telles que les maladies vasculaires cérébrales, l'infarctus du myocarde ou l'angine instable. Ces maladies contribuent considérablement à la réduction de la qualité de vie, à des limitations au travail et à un risque accru de décès (ASPC 2009). Chez la population canadienne, 29 % des décès sont imputables à ces complications (Statistique Canada 2011). Les maladies cardiaques et les maladies vasculaires cérébrales demeurent la principale cause d'hospitalisations au pays.

Bien que les caractéristiques cliniques et les traitements de l'hypercholestérolémie aient fait l'objet d'études, les effets sociaux et psychologiques de la maladie, telle l'anxiété liée à l'apparition de complications cardiovasculaires, sont moins bien connus.

Analyse d'impact budgétaire

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire du remboursement de l'alirocumab chez les patients atteints d'HFHe, le fabricant a soumis une analyse réalisée à l'aide de données épidémiologiques spécifiques à cette population. Dans cette analyse, il est supposé que :

- La prévalence d'HFHe est de 0,37 % au Québec;
- Le taux de diagnostic de ces personnes est estimé à ■■■ % à la première année et la proportion augmenterait à ■■■ % et à ■■■ % aux années 2 et 3, respectivement;
- ■■■■ de ces patients seraient traités aux fins de prévention primaire et ■■■■ aux fins de prévention secondaire;
- De tous ces patients traités, ■■■ % n'atteindraient pas les cibles de concentration de C-LDL en cas de prévention primaire et ■■■ % en cas de prévention secondaire;
- ■■■■ serait utilisée par ■■■ % de ces patients à l'année 1 et cette proportion augmenterait à ■■■ % pour les années 2 et 3;
- Parmi ■■■■, l'alirocumab détiendrait ■■■ % du marché à l'année 1 et cette proportion ■■■ % et ■■■ % aux années 2 et 3, compte tenu ■■■■

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 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).

Impact budgétaire de l'inscription de Praluent^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT					
Fabricant ^a	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Nombre de personnes	■	■	■	■
INESSS ^b	RAMQ	3 972 952 \$	7 106 119 \$	11 166 661 \$	22 245 732 \$
	Nombre de personnes	547	978	1 537	1 537
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	4 175 300 \$	7 521 464 \$	11 869 706 \$	23 566 470 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d			14 311 620 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e			40 722 860 \$

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

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

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

d Le taux de diagnostic est réduit à ■ %, ■ % et ■ % pour les années 1, 2 et 3, respectivement.

e La prévalence est augmentée à 0,8 %.

Selon l'INESSS, la majorité des hypothèses formulées par le fabricant ne peuvent être retenues. Les éléments suivants ont plutôt été pris en considération :

- Prévalence d'HFHe : celle retenue est augmentée à 0,46 %. Toutefois, puisque le taux de prévalence est sujet à une grande d'incertitude, il a été testé en analyse de sensibilité.
- Taux de diagnostic : il est estimé que 30 % des personnes atteintes de cette maladie seraient diagnostiquées à la première année et que la proportion augmenterait à 40 % et à 50 % aux années 2 et 3, respectivement. En effet, on s'attend à ce que l'arrivée des inhibiteurs de la PCSK9 accroisse fortement le taux de diagnostic de l'HFHe.
- Atteinte des cibles de C-LDL : la proportion de personnes n'atteignant pas les cibles de concentration de C-LDL est fixée à 40 %, et ce, que les patients soient traités en prévention primaire ou secondaire. De fait, l'administration de l'ézétimibe en ajout aux statines réduit la proportion de personnes chez lesquelles la concentration est au-delà des seuils visés.
- Parts de marché de l'alirocumab : les parts ont été estimées à 30 %, 40 % et 50 % pour les première, deuxième et troisième années, étant donné que ■ pour le traitement de l'HFHe.

Sur cette base, des coûts de 23,6 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ sur les 3 premières années suivant l'inscription de l'alirocumab pour le traitement de l'HFHe. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 547, 978 et 1 537 patients seraient traités pendant les 3 premières années. Toutefois, la prévalence est source d'une grande incertitude puisqu'elle peut varier de 0,37 % à 0,8 % selon les régions observées. Un taux de diagnostic plus faible, pourraient aussi influencer grandement sur les résultats. Des analyses portant sur ces deux paramètres ont montré que le coût additionnel pour la RAMQ pourrait varier fortement, soit de 14,3 M\$ à 40,7 M\$.

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 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).

Il est important de noter qu'en cas d'inscription simultanée de l'alirocumab et de l'évolocumab pour le traitement de l'HFHe, l'impact budgétaire calculé pour ces deux produits ne devrait pas s'additionner. De fait, étant donné que l'évolocumab n'est pas inscrit à la *Liste des médicaments* pour cette population, la présente analyse considère que les personnes admissibles à recevoir un inhibiteur de PCSK9 recevraient l'alirocumab, alors que l'inscription simultanée conduirait à une répartition du marché entre les deux agents.

Considérations particulières

L'INESSS est sensible aux éléments cités précédemment, notamment au fait que l'alirocumab diminue de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL chez la population atteinte d'HFHe. Toutefois, les bénéfices cliniques constatés ne parviennent pas à contrebalancer la grande incertitude pharmacoéconomique qui découle de l'absence de données concernant l'effet de l'alirocumab sur les événements de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. De plus, son inscription sur les listes imputerait au budget de la RAMQ des sommes très importantes.

L'INESSS est donc d'avis que, dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'alirocumab chez les patients atteints d'HFHe ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier contribue à atténuer le fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'alirocumab ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes atteintes d'HFHe, à moins que la condition suivante soit respectée.

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre son coût acceptable, en raison des constats suivants :

- L'évaluation de l'efficacité de l'alirocumab, par rapport aux traitements administrés à ce stade de la maladie, n'a pas été possible. Ceci s'explique notamment par l'absence de données adéquates démontrant un effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.
- L'impact budgétaire net sur le budget de la RAMQ est substantiel, soit de près de 23,6 M\$ au cours des 3 premières années. Il pourrait même atteindre 40,7 M\$ selon l'analyse de sensibilité.

De plus, seule une indication reconnue s'avère un choix responsable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

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

Motifs de la position unanime :

- L'alirocumab administré toutes les 2 semaines, en association à une statine ainsi qu'à un hypolipémiant d'une autre classe, diminue de façon cliniquement

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 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).

significative les concentrations de C-LDL à 24 semaines, par rapport au placebo. L'efficacité se maintient jusqu'à 78 semaines.

- L'efficacité de l'alirocumab sur la diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires n'est pas encore démontrée. Par conséquent, une incertitude demeure quant à l'effet sur les événements cardiovasculaires de l'alirocumab chez cette population.
- L'alirocumab comblerait un besoin de santé important pour la population atteinte d'HFHe. En effet, malgré les traitements hypolipémiants disponibles les concentrations de C-LDL de ces patients demeurent très éloignées des valeurs cibles reconnues. Ainsi, relativement tôt dans la vie, ces patients sont atteints de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques. Par conséquent, la mortalité qui en découle est plus importante que dans la population générale.
- L'efficacité de l'alirocumab en ajout aux statines, comparativement à celles-ci, ne peut être évaluée.
- Son inscription pour le traitement des patients atteints d'HFHe serait associée à un lourd fardeau pour la RAMQ.

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.
- **Agence de la santé publique du Canada (ASPC).** Tracking Heart Disease and Stroke in Canada, 2009. Consulté en ligne au <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2009/cvd-avc/pdf/cvd-avs-2009-eng.pdf> consulté le 20 septembre 2016.
- **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.
- **Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, et coll.** The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380(9841):581-90.
- **Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, et coll.** Efficacy and safety of alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia (ODYSSEY HIGH FH). *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30(5):473-83.
- **Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et coll.** ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015;36(43):2996-3003.
- **Mohrschladt MF, Westendorp RG, Gevers Leuven JA, et coll.** Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004;172(2):329-35.
- **Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et coll.** Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163(1):40-51.
- **Pijlman AH, Huijgenb R, Verhagena SN, et coll.** Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: A large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010;209:189-94.
- **Statistique Canada.** Mortality, Summary List of Causes (2008). Publication le 18 octobre 2011. Consulté en ligne au <http://www.statcan.gc.ca/pub/84f0209x/84f0209x2008000-eng.pdf> le 20 septembre 2016.

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 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).

- **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.

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 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).

4 ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

AFINITOR^{MC} – Tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du poumon

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Afinitor

Dénomination commune : Évérolimus

Fabricant : Novartis

Forme : Comprimé

Teneurs : 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg

**Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments –
Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées
(teneur de 10 mg)**

**Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception
– À moins que certaines conditions soient respectées (teneurs de 2,5 mg, de
5 mg et de 7,5 mg)**

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire les teneurs de 2,5 mg, de 5 mg et de 7,5 mg d'Afinitor^{MC} et de ne pas ajouter une indication reconnue à celle de 10 mg sur les listes des médicaments pour le traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) du tube digestif ou du poumon, à moins que la condition suivante soit respectée. Le cas échéant, une indication reconnue pour le paiement est proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre acceptable le rapport entre son coût et son efficacité.

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ pour le traitement des tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles, et bien différenciées du tube digestif ou du poumon, non résécables, à un stade avancé ou métastatique, chez les personnes :
 - dont la maladie a progressé au cours des 6 mois précédents;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

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

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie. Le statut

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 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).

de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1. Les autorisations subséquentes sont pour des durées de 6 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 10 mg.

À l'intention du public

Afinitor^{MC} est un médicament utilisé notamment dans le traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) non fonctionnelles et bien différenciées du tube digestif ou du poumon, et ne pouvant être opérées. Il s'agit de cancers rares, souvent asymptomatiques et qui progressent généralement lentement. Environ 20 % des patients sont encore en vie 10 ans après le diagnostic.

Afinitor^{MC} peut être donné lorsque la maladie est en progression et qu'elle nécessite un traitement. Il ne peut toutefois pas être donné si le patient a déjà reçu plus d'une chimiothérapie. Tout comme les autres traitements actuels, Afinitor^{MC} ne vise qu'à ralentir la progression de la maladie et à améliorer le confort des patients. Actuellement, les patients reçoivent principalement un analogue de la somatostatine tel que le Sandostatin^{MC} LAR et la Somatuline Autogel^{MC}.

L'évaluation de l'efficacité d'Afinitor^{MC} repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats de cette étude montrent qu'Afinitor^{MC} retarde d'un peu plus de 7 mois la progression de la maladie, comparativement à un placebo. De plus, il permet de ralentir ou de freiner l'évolution de la maladie chez approximativement 82 % des patients. Malheureusement, l'étude n'est pas parvenue à démontrer que la survie des patientes est prolongée. Il est également important de mentionner qu'Afinitor^{MC} provoque des effets secondaires importants, quoique la qualité de vie des patients ne semble pas se détériorer de façon plus importante avec ce traitement qu'avec le placebo.

Le coût de traitement avec Afinitor^{MC} est 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, comparativement aux meilleurs soins de soutien. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des 3 prochaines années, l'ajout de cette indication de paiement à Afinitor^{MC} entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 7,5 millions de dollars au budget de la RAMQ, pour traiter environ 136 personnes.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches 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, afin de permettre d'aider le plus grand nombre possible de personnes dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le prix d'Afinitor^{MC} est très élevé par rapport aux bienfaits démontrés, l'INESSS recommande au ministre de ne pas l'inscrire.

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 à 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 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).

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'évérolimus est un inhibiteur de la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR). Il cible spécifiquement un complexe de transduction du signal dans une voie dérégulée dans bon nombre de cancers chez l'humain, dont les tumeurs neuroendocrines. Son action entraîne la réduction de la prolifération cellulaire, de la glycolyse et de l'angiogenèse dans les tumeurs.

L'évérolimus s'administre par voie orale. Il est notamment indiqué « dans le traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) non fonctionnelles du tube digestif ou du poumon, bien différenciées, non résécables, localement avancées ou métastatiques, chez l'adulte dont la maladie a évolué ». Actuellement, l'évérolimus à la teneur de 10 mg est notamment inscrit aux listes des médicaments pour le traitement des TNE du pancréas, sous certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation d'Afinitor^{MC} par l'INESSS pour le traitement des TNE du tube digestif ou du poumon.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Les TNE constituent un groupe hétérogène de cancers rares prenant naissance dans le système neuroendocrinien diffus; un réseau de cellules neuroendocrines dispersées dans tout l'organisme. Environ 50 % des TNE sont d'origine gastro-intestinale et 25 %, d'origine pulmonaire. Selon une étude épidémiologique ontarienne publiée en 2015 (Hallet), l'incidence de cette maladie a plus que doublé entre 1994 et 2009, pour passer de 2,46 cas à 5,86 cas sur 100 000 personnes. L'histoire naturelle de la maladie est extrêmement variable, mais la majorité des TNE sont relativement indolentes. Plusieurs éléments influencent le pronostic, dont le siège de la tumeur, sa différenciation, son grade ainsi que son caractère fonctionnel. Les TNE non fonctionnelles sont souvent asymptomatiques, bien qu'elles puissent également causer des symptômes liés à la progression locale de la maladie. Il est estimé qu'environ 72 % des TNE de type carcinoïde (tube digestif, poumon et thymus) sont non fonctionnelles, soit près de 50 % des TNE du tube digestif et 90 % de celles du poumon (Choti 2012, Modlin 2005). Il s'ensuit qu'approximativement 20 % à 50 % des TNE nouvellement diagnostiquées sont d'emblée métastatiques. De plus, 40 % le deviendront au cours du suivi. Le taux de survie à 10 ans de ces patients est d'un peu moins de 20 % (Faggiano 2016, Hallet).

En première intention, le seul traitement à visée curative des TNE non fonctionnelles et bien différenciées du tube digestif ou du poumon est la résection chirurgicale des tumeurs. Cependant, elle n'est possible que chez environ 20 % des patients. Lorsque la maladie n'est pas résécable et qu'elle progresse, il existe peu d'options thérapeutiques et celles-ci sont à visée palliative, dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie. La principale option consiste en l'administration d'octréotide (Sandostatin^{MC} LAR) ou de lanréotide (Somatuline Autogel^{MC}), deux analogues de la somatostatine. En cas de rechute, il n'existe pas de traitement standard. Une chimiothérapie cytotoxique, combinant la streptozocine (Zanosar^{MC}) et le 5-fluorouracile, est indiquée au Québec pour les patients qui n'ont plus d'options. D'autres chimiothérapies, notamment la capécitabine (Xeloda^{MC}), l'oxaliplatine, le témozolomide et la dacarbazine, peuvent être envisagées, principalement pour les TNE pulmonaires. Un consensus d'experts canadiens ne prend pas ces modalités en considération pour la prise en charge des TNE du tube digestif (Singh 2016). Finalement, la thérapie par peptides radiomarqués avec le lutécium-177 est également une option de traitement, mais elle

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 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).

est très peu disponible au Québec. À l'exception des analogues de la somatostatine, les traitements administrés ne sont pas homologués par Santé Canada pour traiter cette condition.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude RADIANT-4 (Yao mars 2016), complétée par des données supplémentaires sous la forme d'une affiche (Yao juin 2016) et d'un abrégé de présentation (Pavel 2016), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude RADIANT-4 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 de l'évérolimus à celles d'un placebo, tous deux étant administrés en association avec les meilleurs soins de soutien. Elle a été réalisée sur 302 adultes atteints de TNE non fonctionnelles et bien différenciées (grade 1 ou 2) du tube digestif, du poumon ou d'origine indéterminée, non résécables au stade avancé ou métastatique. Ces sujets devaient présenter un indice fonctionnel, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), de 0 ou 1, avoir une maladie ayant évolué au cours des 6 mois précédents et avoir reçu au plus une chimiothérapie cytotoxique antérieurement. Les sujets ne pouvaient pas recevoir un analogue de la somatostatine pendant l'étude. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification, selon l'administration antérieure d'un analogue de la somatostatine, l'origine de la tumeur et l'état fonctionnel des patients. L'évérolimus, ou le placebo, était administré par voie orale à raison d'une dose de 10 mg une fois par jour, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée selon un protocole préétabli. Pendant la phase à double insu, les patients recevant le placebo ne pouvaient pas obtenir l'évérolimus à la progression de la maladie, mais ils ont pu le recevoir par la suite. L'objectif d'évaluation principal était la survie sans progression, évaluée par un comité indépendant. L'analyse principale de la survie sans progression a été effectuée après un suivi médian de 21,3 mois (Yao mars 2016). Une analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée après un suivi médian de 33,4 mois, soit lorsqu'environ 53 % du nombre total de décès attendus ont été observés (Yao juin 2016). Les principaux résultats, obtenus 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 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).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude RADIANT-4 (Yao mars 2016 et juin 2016)

Paramètre d'efficacité	Évérolimus (n = 205)	Placebo (n = 97)	RRI (IC95 %)ª
ANALYSE PRINCIPALE (SUIVI MÉDIAN DE 21,3 MOIS)			
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant	11,0 mois	3,9 mois	0,48 (0,35 à 0,67)
Survie médiane sans progression selon les investigateurs	14,0 mois	5,5 mois	0,39 (0,28 à 0,54)
Réponse tumorale objective ^{b,c}	2 %	1 %	n.d.
Contrôle de la maladie ^{c,d}	82 %	65 %	n.d.
Réponse mineure ^{c,e}	64 %	26 %	n.d.
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,64 (0,40 à 1,05)
2^e ANALYSE INTERMÉDIAIRE DE SURVIE GLOBALE (SUIVI MÉDIAN DE 33,4 MOIS)			
Survie médiane globale	37,2 mois	39,6 mois	0,73 (0,48 à 1,11)

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

b Pourcentage de patients ayant une réponse tumorale complète ou partielle, selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.0 (Therasse 2000).

c Résultat d'évaluation selon le comité indépendant.

d Pourcentage de patients ayant une réponse tumorale complète, une réponse partielle ou une maladie stable, selon les critères d'évaluation RECIST v1.0 (Therasse).

e Pourcentage de patients ayant une diminution de la taille de la tumeur par rapport à l'évaluation initiale, mais n'ayant pas une réponse tumorale partielle selon les critères d'évaluation RECIST v1.0 (Therasse).

n.d. Non disponible.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les risques de biais de sélection, de performance, de détection et d'attrition sont faibles.
- Elle comporte un nombre suffisant de sujets; la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement; l'insu semble avoir été bien préservé; une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents; peu de sujets ont été perdus de vue au suivi et très peu de déviations majeures au protocole ont été signalées (1,7 %).
- Les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes. Un déséquilibre est toutefois observé quant à l'âge des patients (65 ans contre 60 ans) et aux chirurgies subies antérieurement (59 % contre 72 %) dans le groupe évérolimus, par rapport au groupe placebo, ce qui pourrait avoir défavorisé le traitement à l'étude.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian d'environ 63 ans, étaient majoritairement atteints de TNE du tube digestif (58 %) et présentaient un indice fonctionnel, selon l'OMS, de 0 (74 %). Environ 54 % des patients avaient reçu antérieurement un analogue de la somatostatine et 25 %, une chimiothérapie cytotoxique.
- La population étudiée semble représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie, bien qu'en pratique clinique, le pourcentage de patients recevant une chimiothérapie cytotoxique soit moins élevé.
- Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression. Selon un consensus d'experts canadiens, il s'agit d'un paramètre d'évaluation pertinent dans le contexte des TNE, en raison de la nature généralement indolente de ce type de cancer, du devis 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 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).

essais permettant habituellement le *crossover* et de l'effet confusionnel des thérapies subséquentes (Singh 2016).

- Le placebo est jugé adéquat comme comparateur, car il n'y a pas de traitement standard des TNE du tube digestif ou du poumon.
- Les patients recevant le placebo ne pouvaient pas recevoir l'évérolimus à la progression de la maladie pendant la phase à double insu, ce qui réduit l'incertitude associée à l'appréciation des résultats.

Les résultats de l'analyse principale démontrent que l'évérolimus prolonge de 7,1 mois la survie sans progression des personnes atteintes de TNE non fonctionnelles et bien différenciées du tube digestif, du poumon ou d'origine indéterminée, comparativement à un placebo. Cela correspond à une diminution cliniquement significative de 52 % du risque de progression ou de décès. Le bénéfice sur la survie sans progression est par ailleurs corroboré par l'évaluation des investigateurs, ce qui conforte la portée des conclusions. Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinis montrent que des bénéfices sur la survie sans progression sont observés en faveur de l'évérolimus dans la plupart des sous-groupes évalués, y compris dans celui regroupant les patients ayant déjà reçu un analogue de la somatostatine (11,1 mois contre 4,5 mois; rapport des risques instantanés [RRI] de 0,56 [0,37 à 0,85]). Par ailleurs, une analyse de sous-groupe, réalisée *a posteriori* selon l'origine de la tumeur, indique un effet favorable du traitement en présence de TNE du tube digestif (13,1 mois contre 5,4 mois; RRI de 0,56 [0,37 à 0,84]) et de TNE du poumon (9,2 mois contre 3,6 mois; RRI de 0,50 [0,28 à 0,88]); cependant, aucune différence n'est détectée dans celui regroupant les patients atteints de TNE d'origine indéterminée. La faible puissance statistique limite la portée des conclusions de ces sous-analyses.

Les résultats indiquent également qu'un très faible pourcentage de patients traités avec l'évérolimus a obtenu une réponse tumorale objective et aucune réponse complète n'est observée. Toutefois, en raison de leur mécanisme d'action, cela est typique des inhibiteurs mTOR, comme en témoignent les taux de réponse obtenus lorsque l'évérolimus est utilisé pour le traitement des TNE pancréatiques (5 %, Yao 2011) et des autres types de cancers pour lesquels il est indiqué (≤ 10 %, Baselga 2012, Motzer 2008, Motzer 2015). Par ailleurs, étant donné l'évolution généralement lente des TNE, il est cliniquement convenu que l'objectif thérapeutique est de stopper la progression de la maladie et de stabiliser la taille de la tumeur (Singh 2016, Ullman 2016). À cet égard, le pourcentage de patients chez qui l'on constate une réduction de la taille tumorale (réponse mineure) ou une stabilisation de la maladie est en faveur de l'évérolimus. L'INESSS est d'avis que la différence entre les groupes au regard de ces paramètres est cliniquement significative.

En ce qui concerne la survie globale, au moment de l'analyse principale, les médianes ne sont pas atteintes dans les deux groupes. Les résultats de la seconde analyse intermédiaire de survie globale, réalisée après un suivi médian de 33,4 mois, ne sont pas parvenus à détecter une différence entre les groupes. Bien que ces résultats ne soient pas affectés par le pourcentage peu élevé de patients du groupe placebo ayant reçu l'évérolimus à la progression de la maladie (6,2 %) lors de cette analyse, ceux-ci pourraient l'avoir été par les traitements administrés subséquemment. À cet égard, 41,5 % des patients du groupe évérolimus ont reçu un traitement subséquent, comparativement à 55,7 % de ceux du groupe placebo. La nature de ces traitements est toutefois semblable dans les 2 groupes. Notons qu'à 24 mois, le taux de survie globale est estimé à 77 % dans le groupe recevant l'évérolimus et à 62 % dans celui

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 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).

recevant le placebo. Les données finales de survie globale sont nécessaires afin de mieux apprécier ce paramètre.

Quant à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'évérolimus, comparativement au placebo, sont les stomatites (63 % contre 19 %), la diarrhée (31 % contre 16 %), les infections (29 % contre 4 %), les éruptions cutanées (27 % contre 8 %), l'œdème périphérique (26 % contre 4 %) et les pneumonites non infectieuses (16 % contre 1 %). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou plus est supérieur dans le groupe évérolimus (69 % contre 29 %) : les stomatites (9 % contre 0 %), la diarrhée (7 % contre 2 %), les infections (7 % contre 0 %), l'anémie (4 % contre 1 %) ainsi que l'hyperglycémie (3 % contre 0 %) sont plus fréquentes avec l'évérolimus. En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables, elle est supérieure dans le groupe recevant l'évérolimus (29 % contre 7,2 %). L'INESSS considère que la toxicité de l'évérolimus est importante, mais les effets indésirables qu'il provoque sont connus. Une interruption temporaire du traitement ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

Des données de qualité de vie, présentées sous la forme d'un abrégé au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2016 (Pavel), sont également issues de l'étude pivot. Celle-ci a été évaluée à l'aide du *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G). Étant donné l'absence d'un test validé pour les TNE, l'utilisation d'un questionnaire général semble être la méthode la plus appropriée pour capter l'effet du traitement sur la qualité de vie. Notons toutefois que la proportion de sujets ayant rempli le questionnaire à chacune des évaluations n'est pas mentionnée, ce qui limite l'interprétation des résultats. Il en ressort notamment que le score de santé globale diminue dans les deux groupes au cours de l'étude, par rapport à la valeur initiale, mais il n'y a pas de différence significative entre ceux-ci. Il en est de même pour les sous-échelles relatives au fonctionnement physique, fonctionnel, émotionnel et social du FACT-G. De plus, aucune différence n'est observée entre les groupes quant au temps médian écoulé avant la détérioration (diminution ≥ 7 points au score de santé global) de la qualité de vie (11,27 mois contre 9,23 mois; RRI de 0,81 [0,55 à 1,21]). Une différence significative (diminution ≥ 3 points) en faveur de l'évérolimus est toutefois détectée au regard de ce paramètre pour le domaine émotionnel (RRI de 0,57 [0,36 à 0,93]). Bien que l'interprétation de ces résultats soit délicate en raison de la faiblesse et de la paucité des données disponibles, l'INESSS est d'avis que l'évérolimus ne semble pas occasionner de détérioration de la qualité de vie des patients, par rapport au placebo.

Notons que l'effet de l'usage combiné d'un analogue de la somatostatine et de l'évérolimus n'a pas été évalué dans cette étude. Par conséquent, l'INESSS ne peut se prononcer sur les bénéfices potentiels sur la survie sans progression et la survie globale de cette association, par rapport à l'évérolimus seul. Toutefois, elle pourrait avoir un effet sur la symptomatologie.

Pertinence des teneurs de 2,5 mg, 5 mg et 7,5 mg

Dans l'essai RADIANT-4, l'évérolimus était administré à raison d'une dose de 10 mg une fois par jour. Le protocole de l'étude prévoyait des ajustements posologiques pour la prise en charge des effets indésirables graves, selon un algorithme préétabli, soit une réduction initiale à 5 mg par jour, puis à 5 mg tous les deux jours. Notons que l'intensité moyenne de la dose était de 79,4 % dans l'étude. Par ailleurs, la monographie de produit (2016) recommande l'utilisation d'une dose environ 50 % plus faible que la dose antérieure, pour la gestion des effets indésirables. De plus, en présence d'une insuffisance hépatique, une adaptation posologique

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 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).

est requise, soit 7,5 mg pour les insuffisances hépatiques légères et 2,5 mg pour les insuffisances hépatiques graves. Par conséquent, toutes les teneurs d'évérolimus sont jugées pertinentes.

Besoin de santé

Les TNE non fonctionnelles et bien différenciées du tube digestif ou du poumon sont associées à un pronostic sombre, car étant asymptomatiques dans plus de 50 % des cas, elles sont souvent diagnostiquées à un stade avancé non résécable ou métastatique. La survie médiane globale est alors d'environ 33 mois. Lorsque la maladie devient symptomatique ou qu'elle progresse, l'administration d'un analogue de la somatostatine constitue habituellement l'option de choix. En cas de rechute, peu d'options thérapeutiques sont disponibles. Certaines chimiothérapies cytotoxiques peuvent être considérées, mais elles sont peu efficaces et leur profil d'innocuité est défavorable. De plus, elles n'ont pas démontré de bénéfice sur la survie globale des patients. Notons qu'aucun traitement ciblé n'est disponible pour traiter ces TNE. Par conséquent, l'évérolimus constitue une nouvelle option de traitement qui pourrait répondre à un besoin clinique important à ce stade de la maladie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'évérolimus satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des TNE non fonctionnelles, bien différenciées, évolutives et non résécables du tube digestif ou du poumon.

Motifs de la position unanime

- Les données permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'évérolimus.
- Un gain de survie sans progression de 7,1 mois en faveur de l'évérolimus a été observé par rapport au placebo. Il correspond à une diminution cliniquement significative de 52 % du risque de progression ou de décès.
- En raison de la présentation des TNE, il est convenu cliniquement que l'objectif des traitements est d'arrêter la progression de la maladie et de la stabiliser. À cet effet, un contrôle de la maladie est obtenu chez une proportion significative de patients traités avec l'évérolimus par rapport au placebo.
- Les données obtenues lors de l'analyse intermédiaire ne démontrent pas d'avantage en faveur de l'évérolimus sur la survie globale. Les données finales de survie globale sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre.
- La toxicité de l'évérolimus est importante, mais les effets indésirables qu'il occasionne sont de même nature que ceux attendus avec ce traitement. Leur prise en charge par une interruption du traitement ou une réduction de la dose permet d'en réduire la fréquence et la gravité.
- Bien que certaines incertitudes persistent en raison de la faiblesse des données évaluées concernant la qualité de vie, l'administration de ce traitement ne semble pas provoquer de détérioration de cette dernière par rapport au placebo.
- Les teneurs de 2,5 mg, de 5 mg, de 7,5 mg et de 10 mg d'évérolimus sont jugées pertinentes, car elles concordent avec le régime posologique utilisé dans l'étude principale ou permettent des ajustements posologiques.
- L'évérolimus constitue une nouvelle option thérapeutique à un stade de la maladie où peu de traitements prouvés efficaces sont inscrits sur les listes des médicaments. Il répondrait à un besoin clinique important pour ces 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 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).

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg ou 10 mg d'évérolimus est de 186 \$. Le coût d'un traitement de 28 jours est de 5 208 \$.

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'évérolimus en ajout aux meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls pour le traitement des TNE du tube digestif ou du poumon bien différenciées, non résécables et localement avancées ou métastatiques. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée qui simule l'évolution de la maladie selon trois états, soit la survie sans progression, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, représentant un horizon à vie pour la grande majorité des patients;
- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude RADIANT-4;
- inclut les valeurs d'utilité provenant d'une mise en correspondance entre le questionnaire FACT-G colligé dans l'étude RADIANT-4 et l'*EuroQol-5 Dimensions* (EQ-5D), effectuée à l'aide de l'algorithme de Young (2015);
- est réalisée selon la perspective sociétale prenant en considération les coûts des médicaments, du suivi médical, de la prise en charge de la maladie et des effets indésirables. À ceux-ci s'ajoutent les coûts indirects, soit l'absentéisme de court et de long terme ainsi que la perte de revenu associée au décès prématuré.

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 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).

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'évérolimus en ajout aux meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien pour le traitement des tumeurs neuroendocrines du tube digestif ou du poumon

		Évérolimus+ meilleurs soins de soutien	Meilleurs soins de soutien	Résultat différentiel
FABRICANT (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)				
Année de vie par patient		3,85	3,02	0,82
QALY par patient		2,86	2,24	0,62
Coût total par patient		146 137 \$	56 342 \$	89 795 \$
Ratio coût-efficacité différentiel				109 166 \$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel				145 670 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	113 474 \$/QALY gagné à 227 402 \$/QALY gagné		
	Probabilistes	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 5 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné		
INESSS (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)				
Année de vie par patient		3,85	> 3,32 ^a	< 0,53 ^a
QALY par patient		2,86	> 2,46 ^a	< 0,40 ^a
Coût total par patient		143 320 \$	53 529 \$	89 791 \$
Ratio coût-efficacité différentiel				> 171 837 \$/AVG ^a
Ratio coût-utilité différentiel				> 225 053 \$/QALY gagné ^a
Analyses de sensibilité	Déterministes	> 209 199 \$/QALY gagné ^{a,b} à 4 080 539 \$/QALY gagné ^{a,c}		
Autres indicateurs pharmacoéconomiques		20 356 \$ par mois additionnel de survie sans progression		
		Ratio différentiel ^a selon une réduction de prix de l'évérolimus de :		
		10 % : > 203 442 \$/QALY gagné		
		20 % : > 181 830 \$/QALY gagné		
		30 % : > 160 219 \$/QALY gagné		
		40 % : > 138 607 \$/QALY gagné		
		50 % : > 116 996 \$/QALY gagné		

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

- a Le gain de survie globale modélisé est hautement incertain et les ratios différentiels sont potentiellement sous-estimés.
- b Ratio estimé en réduisant légèrement la valeur du décrétement d'utilité (Teckel 2013) associé à la progression de la maladie.
- c Ratio estimé en réduisant l'horizon temporel à 5 ans, en enlevant complètement le gain de survie globale et en abolissant l'avantage sur les hospitalisations ainsi que sur les visites à l'urgence dans l'état de progression de la maladie. Notons qu'un horizon temporel plus court de 5 ans est exploré, étant donné qu'un horizon temporel de 10 ans, jugé adéquat pour la condition médicale à l'étude, pourrait perpétuer des bénéfices non démontrés sur la survie globale.

Dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique est d'une qualité méthodologique adéquate. L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse, susceptibles d'affecter significativement l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- Gain de survie globale : les données probantes ne démontrent pas que l'évérolimus en ajout aux meilleurs soins de soutien procure un bénéfice sur la survie globale, comparativement aux meilleurs soins de soutien. En enlevant l'avantage numérique sur le RRI observé dans l'étude RADIANT-4 (0,73 [IC95 % : 0,48 à 1,11]), les ratios différentiels augmentent. Notons que malgré ce changement, un gain de survie globale de 6,3 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 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).

est toujours généré par le modèle, en raison de la méthode d'extrapolation des données. Toutefois, ce gain de survie globale résiduel est optimiste, car il n'est pas appuyé par les données cliniques. Il en résulte que les ratios présentés sont sous-estimés. Une analyse de sensibilité pessimiste a été effectuée en enlevant tout avantage sur la survie globale, ce qui accroît considérablement les ratios.

- Hospitalisation et visite à l'urgence : dans l'état de survie sans progression, il a été supposé que l'ajout de l'évérolimus diminuerait considérablement la fréquence d'hospitalisations et de visites à l'urgence. Or, faute de données, cet avantage ne lui est pas accordé. Pour l'état de progression de la maladie, les avantages considérés sont plausibles, mais d'une ampleur surestimée, selon les experts consultés. Ce bénéfice a été réduit dans l'analyse de référence et a été retiré en analyses de sensibilité. Ces changements ont pour effet d'augmenter les ratios différentiels.
- Traitements subséquents : le recours à l'évérolimus lors de la progression de la maladie a été enlevé. En effet, il est peu probable qu'un patient dont la maladie a progressé sous évérolimus continue de le prendre. De plus, dans le groupe prenant les meilleurs soins de soutien, comme l'évérolimus n'a actuellement pas l'indication de paiement pour les TNE du tube digestif ou du poumon, il a été supposé que ces patients ne pouvaient pas le recevoir à la progression. Cela affecte légèrement à la hausse les ratios.

Dans son scénario de base, l'INESSS a modifié le gain de survie globale, la fréquence d'hospitalisations et de visites à l'urgence ainsi que l'usage de l'évérolimus après la progression de la maladie. La modification de ces éléments entraîne souvent une hausse des ratios, déjà élevés et supérieurs aux valeurs acceptées compte tenu de l'historique des évaluations des médicaments anticancéreux et du fardeau de morbidité et de mortalité de la maladie. Par conséquent, le rapport entre le coût et l'efficacité de l'évérolimus en ajout aux meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien, n'est pas jugé acceptable.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a pris en compte 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'évérolimus en ajout aux meilleurs soins de soutien comparativement aux meilleurs soins de soutien. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios sont jugés élevés, voire très élevés, par rapport à ceux estimés antérieurement pour d'autres médicaments anticancéreux.

Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique

Selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel de l'évérolimus en ajout aux meilleurs soins de soutien est de plus de 171 837 \$ par année de vie gagnée, par rapport aux meilleurs soins de soutien. Pour sa part, le ratio coût-utilité différentiel est d'au moins 225 053 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Notons que le gain de survie globale généré par la modélisation n'est pas appuyé par les données cliniques, ce qui explique pourquoi les résultats présentés constituent les valeurs minimales des ratios. Des analyses de sensibilité déterministes ont été effectuées; elles ont généré des ratios coût-utilité différentiels variant de plus de 209 199 \$/QALY gagné à 4 M\$/QALY gagné lorsque le gain de survie globale est entièrement enlevé. Les autres indicateurs pharmacoéconomiques considérés pour apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité sont aussi jugés élevés et n'ont pas permis de modifier l'appréciation de la valeur pharmacoéconomique de l'ajout de l'évérolimus aux meilleurs soins

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 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).

de soutien. Pour toutes ces raisons, l'INESSS considère que l'évérolimus ne représente pas une option de traitement efficiente et ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement des TNE du tube digestif ou du poumon bien différenciées, non résécables et localement avancées ou métastatiques.

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 privilégiant une approche épidémiologique. Dans cette analyse, il est supposé que :

- La prévalence des TNE est estimée à 0,035 %.
- La proportion de personnes présentant des TNE différenciées serait de ■■■ %.
- Le nombre de patients présentant des TNE différenciées du poumon et une maladie progressive et avancée serait en moyenne de ■■■ annuellement au cours des 3 prochaines années.
- Le nombre de patients présentant des TNE différenciées du tube digestif et une maladie progressive et avancée serait en moyenne de ■■■ annuellement au cours des 3 prochaines années.
- De ces personnes, ■■■ % auraient une atteinte non fonctionnelle et ■■■ % seraient assurées par le régime public d'assurance médicaments.
- Les parts de marché de l'évérolimus pour cette indication de paiement seraient de ■■■ % au cours de chacune des trois prochaines années.
- La durée moyenne de traitement avec l'évérolimus serait de ■■■ mois et l'intensité de sa dose relative est fixée 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 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).

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication de paiement à Afinitor^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement des tumeurs neuroendocrines du tube digestif ou du poumon

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Nombre de personnes	■	■	■	■
INESSS	RAMQ	2 810 953 \$	1 964 472 \$	2 709 516 \$	7 484 941 \$
	Nombre de personnes	41	89	94	136 ^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	2 834 772 \$	1 981 118 \$	2 732 475 \$	7 548 365 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d			5 040 272 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e			8 733 489 \$

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

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

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

d L'estimation est basée sur un plus faible nombre de personnes ayant des tumeurs neuroendocrines du tube digestif ou du poumon différenciées.

e L'estimation est basée sur une augmentation de la durée moyenne de traitement à 15 mois.

L'INESSS a modifié plusieurs hypothèses associées à l'analyse d'impact budgétaire, notamment :

- Approche basée sur l'incidence des TNE : l'incidence a été documentée à l'aide des données canadiennes d'Hallet (2015). En appliquant cette incidence à la population adulte du Québec, il pourrait y avoir environ 400 nouveaux patients annuellement atteints de TNE. Il en découle que le nombre de patients qui pourraient être traités serait moindre, ce qui diminue les coûts de façon importante.
- Pourcentage de patients présentant des TNE différenciées : ce pourcentage a été augmenté suivant l'avis des experts consultés, ce qui accroît l'impact budgétaire.
- Maladie non fonctionnelle : la proportion de patients présentant des TNE différenciées localement avancées ou métastatiques non fonctionnelles est modifiée pour tenir compte du fait que 50 % des TNE du tube digestif et 90 % des TNE du poumon seraient non fonctionnelles (Hallet). Cela affecte à la baisse les coûts.
- Proportion d'assurés avec la RAMQ : étant donné que l'âge moyen est d'environ 61 ans au moment du diagnostic (Hallet), la proportion de personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments a été revue à la hausse, ce qui accroît l'impact budgétaire.
- Parts de marché : pour les patients diagnostiqués depuis au moins un an, les parts de marché de l'évérolimus sont augmentées respectivement à 65 % et 80 % au cours des années 2 et 3 après leur diagnostic, puisque les chances de progresser au cours du traitement par les analogues de la somatostatine croissent avec le temps. Ce changement augmente l'impact budgétaire.
- Durée de traitement : elle est augmentée à 13 mois sur la base d'une durée moyenne générée par le modèle 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 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).

- Intensité de la dose relative : ce paramètre n'a pas été pris en considération dans l'analyse de référence de l'INESSS, puisqu'un patient pourrait recourir à une plus faible teneur, de même coût unitaire que celle de 10 mg.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 7,5 M\$ (moyenne de 2,5 \$/an) pourraient être observés sur le budget de la RAMQ à la suite de l'ajout d'une indication de paiement à l'évérolimus pour le traitement des TNE du tube digestif ou du poumon pour les trois premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 136 patients seraient traités au cours de ces trois premières années (moyenne de 75 patients/an). Des analyses de sensibilité, dans lesquelles on a modifié le nombre de patients présentant des TNE différenciées et la durée de traitement, ont été effectuées, puisque l'impact budgétaire net change grandement selon les valeurs retenues. Ainsi, l'impact budgétaire pourrait varier de 5 M\$ à 8,7 M\$ sur 3 ans.

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication et exemples économiques

L'ajout d'une indication de paiement à l'évérolimus pour le traitement des TNE du tube digestif ou du poumon représente, pour le système de santé québécois, un coût d'opportunité annuel moyen estimé à 2,5 M\$, pour le traitement de 75 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, l'ajout d'une indication au médicament signifierait, du fait de ce coût d'opportunité, qu'il faille renoncer à investir des sommes ailleurs.

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication de paiement à l'évérolimus – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 2 516 122 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement des tumeurs neuroendocrines du tube digestif ou du poumon	33 548 \$ en coût additionnel annuel moyen par patient	75 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	36 466 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 614 \$/place	41 places
Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	37 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	232 \$/jour	10 845 jours

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

Les TNE constituent une maladie rare, peu connue et généralement indolente. Pour ces raisons, de nombreux patients disent avoir été malades pendant une longue période avant que la maladie ne soit diagnostiquée, ce qui entraîne un sombre pronostic. La maladie provoque notamment une fatigue substantielle, un manque d'énergie notable, des diarrhées importantes, des crampes abdominales et des ballonnements. Ces symptômes peuvent nuire à la capacité des patients à travailler ainsi qu'à accomplir leurs activités quotidiennes; ils contribuent à 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 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).

détérioration de leur qualité de vie. La santé mentale et émotionnelle de ces patients est affectée à différents degrés, mais la plupart d'entre eux mentionnent que les incertitudes liées à l'avenir et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent du stress, de l'anxiété et des dépressions. L'effet de cette maladie sur leur vie familiale et sur leurs relations interpersonnelles est également négatif. Par ailleurs, à l'exception des résections chirurgicales et des analogues de la somatostatine, généralement bien tolérés, il existe peu d'options lorsque la maladie récidive; celles-ci se composent principalement de chimiothérapies qui entraînent des effets indésirables importants, voire, très souvent, difficilement tolérables. De plus, elles doivent toutes être administrées à l'hôpital. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Ils se disent prêts à tolérer des effets indésirables importants pour faire régresser la maladie ou, du moins, freiner ou ralentir son évolution et diminuer les symptômes associés. Avoir accès à un médicament qui s'administre par voie orale est également un avantage pour le patient et ses aidants naturels, car cela nécessite moins de déplacements vers l'hôpital.

Perspective du clinicien

Les TNE non fonctionnelles du tube digestif ou du poumon sont souvent diagnostiquées à un stade avancé, en raison de leur caractère généralement asymptomatique et indolent. Lorsque la maladie progresse malgré un analogue de la somatostatine, il n'y a pas de traitement de référence. Des chimiothérapies cytotoxiques peuvent être tentées, mais elles sont toxiques, peu efficaces et n'ont pas démontré d'avantage sur la survie des patients. Aussi de nouveaux traitements sont-ils nécessaires. L'évérolimus est la première thérapie ciblée autorisée pour ces TNE. Une étude de niveau de preuve élevé (RADIANT-4) démontre qu'il allonge d'un peu plus de 7 mois la survie sans progression des patients, par rapport au placebo, et qu'il permet de contrôler la maladie chez un peu plus de 80 % des sujets, ce qui est très important. Par ailleurs, ce produit s'administre par voie orale, ce qui est un avantage pour le patient, et nécessite moins de ressources hospitalières. Bien que la toxicité de l'évérolimus soit importante, 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'évérolimus.

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 aux listes de médicaments.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et de 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 et que le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie.

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 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).

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 l'on sait 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 plus étendu 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 à 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 qui rendent le débat démocratique possible : 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, ainsi que différents éléments résultant d'une analyse ciblée des médias, traditionnels et sociaux, concernant les traitements en oncologie et 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. L'exercice est, certes, périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et mettre en place les conditions idéales d'une délibération sur les plans de la représentation et de l'information. Néanmoins, ce point de vue doit être construit de façon critique, en imaginant quel serait celui 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 y 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 souscrit 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 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).

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 que ce médicament 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 concernant 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 l'impossibilité, pour le décideur public, d'échapper à l'exercice risqué, mais inévitable, de pondérer le gain en santé résultant d'une nouvelle thérapie, en tenant compte de ce qui pourrait être obtenu 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'évérolimus représente une option thérapeutique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet de retarder de façon cliniquement importante la progression de la maladie chez une proportion importante de patients atteints de TNE du tube digestif ou du poumon, en rechute ou réfractaires, comparativement au placebo. Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'évérolimus ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes des médicaments pour le traitement des TNE du tube digestif ou du poumon, à moins que les conditions suivantes soient respectées :

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre le coût et l'efficacité acceptable en fonction des critères prévus à la loi, en raison des constats suivants :

- Le ratio coût-utilité différentiel entre l'évérolimus en ajout aux meilleurs soins de soutien et ces derniers employés seuls est de plus de 225 053 \$/QALY gagné. Ce résultat est sous-estimé, car le gain de survie globale généré n'est pas appuyé par les données cliniques.
- En analyse de sensibilité, le ratio coût-utilité atteint 4 M\$/QALY gagné, notamment lorsque le gain de survie globale est retiré.
- L'ajout d'une indication de paiement à l'évérolimus conduirait, pour la RAMQ, à un impact budgétaire net de 7,5 M\$ pour les 3 premières années. Celui-ci pourrait varier de 5 M\$ à 8,7 M\$ sur 3 ans, selon la proportion de patients présentant une maladie différenciée et la durée de traitement considérée.

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.

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 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).

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

Motifs de la position unanime

- L'évérolimus allonge d'environ 7,1 mois la survie sans progression, par rapport au placebo. Cependant, aucun gain de survie globale n'est, jusqu'à présent, démontré dans l'étude RADIANT-4.
- L'évérolimus permet de contrôler la maladie chez une proportion importante de patients, comparativement au placebo.
- La toxicité de l'évérolimus est importante, mais les effets indésirables qu'il occasionne sont connus et leur prise en charge permet d'en réduire la fréquence et la gravité.
- L'évérolimus ne semble pas provoquer une détérioration de la qualité de vie, par rapport au placebo.
- Les teneurs de 2,5 mg, de 5 mg, de 7,5 mg ou de 10 mg d'évérolimus sont pertinentes, car elles concordent avec le régime posologique utilisé dans l'étude RADIANT-4 ou permettent de faire les ajustements posologiques nécessaires.
- L'évérolimus représente une nouvelle option thérapeutique qui répondrait à un besoin de santé important à ce stade de la maladie.
- Le coût de traitement avec l'évérolimus est élevé.
- Le ratio coût-utilité différentiel est important entre l'évérolimus en ajout aux meilleurs soins de soutien et ces derniers employés seuls.
- L'usage de l'évérolimus pour le traitement des TNE du tube digestif ou du poumon pourrait engendrer des coûts supplémentaires sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baselga J, Campone M, Piccart M, et coll.** Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(6):520-9.
- **Choti M, Bobiak S, Strosberg J, et coll.** Prevalence of functional tumors in neuroendocrine carcinoma: An analysis from the NCCN NET database. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl; abstract 4126).
- **Faggiano A, Malandrino P, Modica R, et coll.** Efficacy and safety of everolimus in extrapancreatic neuroendocrine tumor: a comprehensive review of literature. *Oncologist* 2016;21(7):875-86.
- **Hallet J, Law CH, Cukier M, et coll.** Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015;121(4):589-97.
- **Modlin IM, Kidd M, Latich I, et coll.** Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128(6):1717-51.
- **Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et coll.** Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.
- **Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et coll.** Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.
- **Pavel M, Strosberg JR, Pacaud L, et coll.** Health-related quality of life (HRQoL) in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) of gastrointestinal (GI) or lung origin in the phase 3 RADIANT-4 trial. *J Clin Oncol* 2016;34 (suppl; ASCO, abstract e15657).
- **Singh S, Asa SL, Dey C, et coll.** Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: an evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev* 2016;47:32-45.
- **Teckle P McTaggart-Cowan H, Van der Hoek K, et coll.** Mapping the FACT-G cancer-specific quality of life instrument to the EQ-5D and SF-6D. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11: 203.

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 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).

- **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et coll.** New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United State, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000;92(3):205-16.
- **Ullman K.** Everolimus effectively treats neuroendocrine tumors of gut and lungs. J Natl Cancer Inst 2016;Jul 108(7).
- **Yao JC, Fazio N, Buzzoni R, et coll.** Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet 2016 Mar; 387(6):968-77.
- **Yao JC, Fazio N, Singh S, et coll.** Everolimus (EVE) in advanced, nonfunctional, well-differentiated neuroendocrine tumors (NET) of gastrointestinal (GI) or lung origin: Second interim overall survival (OS) results from the RADIANT-4 study [Abstract 4090]. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society for Clinical Oncology (ASCO), 2016; 3-7 juin; Chicago, Illinois, USA.
- **Yao JC, Shah MH, Ito T, et coll.** Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011; 364(6):514-23.
- **Young TA, Mukuria C, Rowen D, et coll.** Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping from Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L. Med Decis Making 2015;35(7): 912-26.

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 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).

DARZALEX^{MC} – Myélome multiple

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Darzalex

Dénomination commune : Daratumumab

Fabricant : Janss Inc.

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

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

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 Darzalex^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

À l'intention du public

Darzalex^{MC} est utilisé pour traiter le myélome multiple, un cancer du sang. Sans traitement, la majorité des patients atteints de cette maladie n'auront pas la chance de vivre plus 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. Parmi ceux-ci, on trouve les inhibiteurs du protéasome (IP) comme Velcade^{MC} et les agents immunomodulateurs (IMiD) comme Pomalyst^{MC}, Revlimid^{MC} et Thalomid^{MC}.

Darzalex^{MC} est donné chez les patients dont la maladie a récidivé à la suite de trois thérapies, dont un IP et un IMiD. Il peut aussi être donné chez ceux dont la maladie continue de progresser après l'essai d'un IP et d'un IMiD. Présentement, le Pomalyst^{MC} combiné à la dexaméthasone peut être administré chez ces patients. D'autres traitements dont l'efficacité est limitée ou les meilleurs soins de confort peuvent également être utilisés. Avec ces traitements, la survie est d'environ 1 an.

Santé Canada a accepté Darzalex^{MC}, mais à la condition d'obtenir les résultats d'études complémentaires, car l'évaluation de son efficacité et de son innocuité repose principalement sur une étude de faible qualité. Les résultats de cette étude montrent que Darzalex^{MC} entraîne une réponse tumorale, soit une régression du cancer, chez environ un tiers des patients. Cette réponse est obtenue rapidement et dure quelques mois. De plus, chez ces patients, la maladie ne semble pas progresser pendant environ 4 mois et leur survie est d'environ 18 mois. Ce médicament entraîne des effets secondaires fréquents, dont des troubles hématologiques et des réactions à la perfusion. Sa fréquence d'administration et la durée des perfusions sont relativement exigeantes pour les patients. De plus, on ne sait pas ce que ce médicament a comme effet sur la qualité de vie. Finalement, comme Darzalex^{MC} n'est pas comparé à un autre médicament, il n'est pas possible de déterminer si cette thérapie retarde la progression de la maladie, prolonge la vie des patients et améliore leur qualité de vie par rapport aux traitements utilisés actuellement, tel le Pomalyst^{MC}. Darzalex^{MC} représenterait une option additionnelle de traitement pour les patients, mais les données évaluées ne permettent pas de croire qu'il puisse vraiment combler un besoin. En conséquence, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de Darzalex^{MC} et recommande donc au ministre de ne pas l'inscrire.

Ainsi, puisque la valeur thérapeutique de Darzalex^{MC} n'est pas reconnue, les quatre autres aspects

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 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).

prévus à la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et opportunité de l'inscription du médicament à la liste au regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

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 à la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgGk qui cible la protéine CD38, une glycoprotéine surexprimée à la surface des cellules tumorales du myélome multiple. Il agit en induisant la mort des cellules tumorales grâce à ses multiples effets, y compris des effets directs sur la tumeur et des effets immunomodulateurs. Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour le daratumumab, dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'attester son bienfait clinique. Il s'administre par voie intraveineuse et est indiqué « pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins trois traitements antérieurs, dont un inhibiteur de protéasome (IP) et un agent immunomodulateur (IMiD), ou dont la maladie est réfractaire à un IP et à un IMiD ». Il s'agit de la première évaluation de Darzalex^{MC} par l'INESSS. Le fabricant demande qu'il soit remboursé chez les patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, dont un IP et un IMiD, ou chez ceux qui n'ont pas répondu ou qui sont intolérants à un IP et à un IMiD.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le myélome multiple est un cancer hématologique de la moelle osseuse. Il s'agit d'une maladie évolutive grave, pour laquelle une guérison est rare. Au Québec, en 2016, il est estimé qu'environ 660 nouveaux cas de myélome multiple seraient diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie seraient estimés à 370 personnes. Le myélome multiple touche davantage les hommes que les femmes et sa fréquence augmente avec l'âge. En première intention, le traitement consiste à administrer une chimiothérapie d'induction, suivie d'une chimiothérapie à forte dose et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, peu de patients sont admissibles à ce type de thérapie, en raison de leur âge ou de la présence de comorbidités. D'autres traitements sont alors utilisés, tels que le bortézomib (Velcade^{MC}) ou la thalidomide (Thalomid^{MC}), administrés en association avec le melphalan (Alkeran^{MC}) et la prednisone. À la progression de la maladie, les principales options sont le bortézomib ou le lénalidomide (Revlimid^{MC}) combiné à la dexaméthasone. En troisième intention de traitement ou plus, le pomalidomide (Pomalyst^{MC}), administré en association avec la dexaméthasone, constitue l'option de traitement privilégiée. De plus, 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 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).

peuvent être administrés seuls ou en association avec d'autres médicaments, dont ceux énumérés précédemment, et certains patients reçoivent les meilleurs soins de soutien. Malgré ces thérapies, la survie des patients est de courte durée (environ 1 an).

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études SIRIUS (Lonial 2016) et GEN501 (Lockhorst 2015), complétées par l'analyse d'Usmani (2016), sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Par ailleurs, une analyse de comparaison indirecte non publiée a été soumise, mais n'a pas été retenue.

L'étude SIRIUS est un essai de phase II, subdivisé en 2 volets, à répartition aléatoire, multicentrique et sans insu. Le premier volet avait pour but d'établir la dose optimale de daratumumab (8 mg/kg ou 16 mg/kg) ainsi que sa fréquence d'administration, tandis que le deuxième volet a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la dose optimale établie (16 mg/kg). L'étude a été réalisée chez 124 adultes atteints d'un myélome multiple avancé qui ont reçu au moins 3 traitements antérieurs, incluant l'usage d'un IP et d'un IMiD, ou dont la maladie est réfractaire à un IP et à un IMiD. Les patients présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Les sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification du *New York Heart Association* (NYHA) ou ayant reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les 12 semaines précédant l'entrée à l'étude, ont été exclus. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification selon le stade de la maladie et le statut de la maladie réfractaire. Le daratumumab était administré à raison d'une dose de 8 mg/kg toutes les 4 semaines ou de 16 mg/kg chaque semaine pendant 8 semaines, puis toutes les 2 semaines pendant 16 semaines et toutes les 4 semaines par la suite. Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Aucune réduction de dose n'était permise. L'objectif d'évaluation principal était le pourcentage de réponses tumorales objectives évaluées par un comité indépendant. Les principaux résultats obtenus, après un suivi médian de 9,3 mois, chez 106 sujets ayant reçu la dose de 16 mg/kg de daratumumab, 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 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).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude SIRIUS (Lonial 2016)

Paramètre d'efficacité (IC95 %)	Daratumumab 16 mg/kg (n = 106)
ANALYSE FINALE (DONNÉES DE JANVIER 2015; SUIVI MÉDIAN DE 9,3 MOIS)	
Réponse tumorale objective ^{a,b}	29,2 % (20,8 % à 38,9 %)
Réponse complète stricte ^{a,c}	2,8 % (0,6 % à 8,0 %)
Très bonne réponse partielle ^{a,d}	9,4 % (4,6 % à 16,7 %)
Réponse partielle ^{a,e}	17,0 % (10,4 % contre 25,5 %)
Délai médian avant la réponse ^a	1,0 mois (0,9 mois à 5,6 mois)
Durée médiane de la réponse ^a	7,4 mois (5,5 mois à non estimable)
Survie médiane sans progression ^a	3,7 mois (2,8 mois à 4,6 mois)
Survie médiane globale	Non atteinte (13,7 mois à non estimable)
Patients en vie à 12 mois	64,8 % (51,2 % à 75,5 %)
ANALYSE ADDITIONNELLE (DONNÉES DE JUIN 2015)	
Survie médiane globale	17,5 mois (13,7 mois à non estimable)

a Résultat d'évaluation par le comité indépendant.

b Pourcentage de patients ayant obtenu au moins une réponse partielle, déterminée selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Durie 2006, Rajkumar 2011).

c Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète stricte, déterminée selon les critères de l'IMWG (Durie, Rajkumar).

d Pourcentage de patients ayant obtenu une très bonne réponse partielle, déterminée selon les critères de l'IMWG (Durie, Rajkumar).

e Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse partielle, déterminée selon les critères de l'IMWG (Durie, Rajkumar).

Cette étude est de faible niveau de preuve, car :

- Il s'agit d'une étude de phase II, sans insu et sans traitement comparateur. L'absence de comparateur pourrait s'expliquer par le fait qu'il n'existe pas de traitement standard à ce stade de la maladie. Cependant, de l'avis des experts, une étude comparative à répartition aléatoire est réalisable.
- Elle porte sur un faible nombre de sujets ayant reçu la dose recommandée de daratumumab (16 mg/kg).

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

- Un comité indépendant a évalué les réponses au traitement selon les critères d'évaluation reconnus de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Durie 2006 et Rajkumar 2011).
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian de 63,5 ans, avaient reçu un nombre médian de 5 traitements antérieurs, 82 % d'entre eux recevaient le daratumumab en quatrième intention de traitement et 92 % des sujets présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 ou 1. Environ 40 % des patients présentaient une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 ml/min et 60 ml/min). Par ailleurs, 63 % et 48 % des sujets étaient réfractaires au pomalidomide et au carfilzomib (Kyprolis^{MC}), 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 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).

- De l'avis des experts, bien que les patients présentent un meilleur état général que ce qui serait observé en pratique, la population étudiée représente toute de même une grande proportion de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie, ce qui appuie la validité externe. Il s'agit d'une population de patients présentant un pronostic défavorable.
- Il aurait été préférable que l'objectif d'évaluation principal soit la survie globale ou la survie sans progression. Toutefois, les experts jugent que le pourcentage de réponses tumorales objectives est un paramètre d'évaluation acceptable.

Les résultats de l'analyse finale montrent que le daratumumab, administré en monothérapie, entraîne une réponse tumorale objective chez 29,2 % des patients. Cette réponse est obtenue rapidement (1 mois) et dure quelques mois (7,4 mois). Les réponses rapportées sont en majorité partielles. Quelques réponses complètes strictes ont toutefois été observées. Par ailleurs, bien que le nombre de patients soit faible pour plusieurs sous-groupes, l'effet bénéfique du daratumumab semble présent, quelles que soient les caractéristiques de base des patients. La médiane de survie sans progression est de 3,7 mois et celle de survie globale n'est pas atteinte. Le pourcentage de patients en vie à 12 mois est toutefois élevé. Chez les patients ayant obtenu une réponse, le pourcentage de survie à 12 mois est de 94 %, tandis qu'il est de 60 % chez les non-répondants. Après un suivi additionnel d'environ 5 mois, une survie médiane globale de 17,5 mois est rapportée chez l'ensemble des patients. Aucune information n'est disponible quant à l'évaluation menée par les investigateurs. De l'avis des experts, l'importante différence rapportée entre la survie médiane sans progression de 3,7 mois et la survie médiane globale de 17,5 mois pourrait être expliquée par les thérapies subséquentes reçues ou par l'effet d'immunomodulation à long terme du daratumumab, comme observé avec d'autres immunothérapies. Ces résultats sont jugés cliniquement importants par les experts consultés, vu que les patients se trouvent à un stade avancé de leur maladie. Cependant, ils ne permettent pas de quantifier l'ampleur de l'effet du daratumumab, étant donné l'absence de traitement comparateur. De plus, il n'est pas possible pour le moment d'identifier les patients qui bénéficieraient davantage du traitement.

Quant à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec le daratumumab sont la fatigue (40 %), l'anémie (33 %), les nausées (29 %), la thrombocytopénie (25 %), la neutropénie (23 %), la lombalgie (22 %) et la toux (21 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment observés sont l'anémie (24 %), la thrombocytopénie (19 %) et la neutropénie (12 %). Dans cet essai, 42 % des sujets ont eu une réaction à la perfusion, principalement de grade 1 ou 2. Toutefois, aucun patient n'a cessé le traitement en raison des effets indésirables. De l'avis des experts, le daratumumab entraîne des effets indésirables fréquents, notamment des troubles hématologiques dont la fréquence et la gravité peuvent être réduites par une réduction de dose ou l'interruption temporaire du traitement. Les réactions à la perfusion en début de traitement peuvent également être amoindries par une prolongation de la durée de la perfusion. La fréquence d'administration et la durée des perfusions sont relativement exigeantes pour les patients lors des premiers mois. En ce qui concerne la qualité de vie, aucune donnée n'est rapportée.

L'étude GEN501 est un essai de phase I-II, à 2 volets, multicentrique et sans insu. Le premier volet avait pour but d'évaluer 10 paliers de dose de daratumumab (0,005 mg/kg à 24 mg/kg), tandis que le deuxième volet a permis d'évaluer l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique des doses de 8 mg/kg et de 16 mg/kg, selon diverses modalités d'administration. L'étude a été réalisée chez 104 adultes atteints d'un myélome multiple avancé récidivant ou réfractaire à au moins deux traitements antérieurs, incluant notamment l'usage d'un IP et d'un IMiD, et chez qui

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 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).

aucune autre option thérapeutique n'est disponible. Après un suivi médian de 10,2 mois, une réponse tumorale objective est obtenue chez 36 % des 42 sujets ayant reçu le daratumumab à une dose de 16 mg/kg. La survie médiane sans progression est de 5,6 mois et 77 % des sujets étaient toujours en vie à 12 mois. Cet essai est de très faible niveau de preuve. Il porte sur un faible nombre de sujets ayant reçu le daratumumab à la dose de 16 mg/kg. La population diffère de celle de l'étude SIRIUS, puisque certains patients ont pu recevoir le daratumumab en troisième intention de traitement. Les résultats concernant l'innocuité et l'efficacité du daratumumab appuient ceux de l'étude SIRIUS. Ils ne permettent toutefois pas d'apprécier adéquatement l'ampleur de l'innocuité et de l'efficacité du traitement, en raison de l'absence de traitement comparateur.

La publication d'Usmani présente les résultats d'une analyse effectuée à partir des données regroupées des études SIRIUS et GEN501. L'analyse porte sur 148 patients ayant reçu le daratumumab à une dose de 16 mg/kg. Après un suivi médian de 20,7 mois, une réponse tumorale objective est obtenue chez 31,1 % des patients. La survie médiane sans progression est de 4 mois et la survie médiane globale est de 20,1 mois. Cette analyse est de très faible qualité méthodologique. Les caractéristiques de base des patients dans chacun des groupes ne sont pas tout à fait comparables, ce qui entraîne une limite à la validité interne. D'ailleurs, aucune analyse permettant de pallier cette hétérogénéité n'a été effectuée. De plus, aucune hypothèse d'analyse statistique n'est présente. Ces données regroupées sont difficiles à interpréter; aucune conclusion ne peut donc en être tirée. Le même constat s'applique à l'analyse de comparaison indirecte soumise, puisqu'elle porte notamment sur les données regroupées des études SIRIUS et GEN501. De plus, l'insuffisance d'information concernant la cohorte historique comparative et l'absence de révision par les pairs en limitent l'interprétation.

Besoin de santé

Le pronostic demeure sombre pour les patients atteints d'un myélome multiple, dont la maladie a récidivé à la suite d'au moins trois traitements antérieurs, incluant un IP et un IMiD, ou qui n'ont pas répondu ou qui sont intolérants à un IP et à un IMiD, notamment en ce qui a trait à leur qualité de vie et à leur espérance de vie. Les patients témoignent d'un besoin pour un traitement qui leur permettrait de vivre plus longtemps sans qu'il nuise à leur qualité de vie. En ce moment, ils peuvent recevoir, en troisième intention de traitement ou plus, l'association pomalidomide/dexaméthasone, des corticostéroïdes administrés seuls ou en association avec d'autres médicaments, dont des IP ou des IMiD utilisés antérieurement, ou les meilleurs soins de soutien. Malgré ces thérapies, leur survie est de courte durée (environ 1 an). Il existe donc un besoin de santé important à combler. Le daratumumab a un mécanisme d'action qui diffère de celui des IP et des IMiD. Ce médicament, administré en monothérapie, représenterait une option thérapeutique additionnelle pour les patients. Toutefois, les données évaluées ne sont pas parvenues à démontrer que ce traitement puisse combler le besoin de santé, même en dernier recours.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que le daratumumab ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du myélome multiple chez les patients dont la maladie a récidivé à la suite d'au moins trois traitements antérieurs, incluant un IP et un IMiD, ou qui n'ont pas répondu ou qui sont intolérants à un IP et à un IMiD.

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 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).

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

Motifs de la position unanime

- L'évaluation de la valeur thérapeutique du daratumumab repose principalement sur une étude de faible niveau de preuve.
- Les données montrent que le daratumumab entraîne une réponse tumorale objective chez 29,2 % des patients atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, et ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, dont un IP et un IMiD, ou qui n'ont pas répondu ou qui sont intolérants à un IP et à un IMiD. Cette réponse est obtenue rapidement (1 mois) et dure quelques mois (7,4 mois). Les médianes de survie sans progression et de survie globale rapportées chez ces sujets sont respectivement de 3,7 mois et de 17,5 mois.
- Le daratumumab entraîne des effets indésirables fréquents, dont certains sont graves, mais leur fréquence et leur gravité peuvent être réduites par une prolongation de la durée de la perfusion, une diminution de la dose ou l'interruption temporaire du traitement.
- L'usage de ce médicament est relativement exigeant pour les patients lors des premiers mois, en raison de sa fréquence d'administration et de la durée des perfusions.
- Les résultats ne permettent pas de quantifier l'ampleur de l'effet du daratumumab, notamment sur la survie sans progression et la survie globale, étant donné l'absence de traitement comparateur. La portée clinique des bénéfices est donc difficile à interpréter, d'autant plus qu'aucune donnée sur la qualité de vie n'est disponible. Une étude à répartition aléatoire comparant le daratumumab aux traitements au choix des investigateurs, incluant l'association pomalidomide/dexaméthasone, ou aux meilleurs soins de soutien aurait été souhaitable.
- Le daratumumab constituerait une thérapie additionnelle de traitement. Cependant, les données évaluées ne sont pas parvenues à démontrer que ce traitement puisse combler le besoin de santé, même en dernier recours.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et coll.** International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(9):1467-73.
- **Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et coll.** Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015;373(13):1207-19.
- **Lonial S, Weiss B, Usmani S, et coll.** Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10027):1551-60.
- **Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et coll.** Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117(18):4691-5.
- **Usmani S, Weiss BM, Plesner T, et coll.** Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2016;128(1):37-44.

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 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).

IMBRUVICA^{MC} – Lymphome à cellules du manteau

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Imbruvica

Dénomination commune : Ibrutinib

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Capsule

Teneur : 140 mg

Avis de refus d'ajout 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 à 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 Imbruvica^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM), à moins que la condition ci-dessous soit respectée. Le cas échéant, une indication reconnue pour le paiement est proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable.

Indication reconnue pour le paiement

- ♦ en monothérapie, pour le traitement du lymphome à cellules du manteau récidivant ou réfractaire, chez les personnes :
 - qui ont reçu au moins un traitement à base de rituximab;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 560 mg.

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 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).

À l'intention du public

Imbruvica^{MC} est un médicament qui est notamment utilisé pour traiter le lymphome à cellules du manteau, un cancer du sang grave habituellement incurable et qui progresse généralement rapidement. L'âge moyen des personnes atteintes de ce type de cancer se situe entre 60 ans et 65 ans et leur espérance de vie est d'environ 3 à 4 ans.

Pour recevoir Imbruvica^{MC}, les personnes atteintes d'un lymphome à cellules du manteau doivent déjà avoir reçu au moins un autre traitement anticancéreux qui doit contenir du Rituxan^{MC}. Tout comme les autres traitements actuels, Imbruvica^{MC} ne vise qu'à ralentir la progression de la maladie et à améliorer le confort des patients. Actuellement, le Rituxan^{MC} seul ou associé avec des chimiothérapies ou avec le Velcade^{MC} est l'option de traitement privilégiée. Malheureusement, ces traitements entraînent beaucoup d'effets indésirables graves et la maladie peut devenir résistante au Rituxan^{MC}. Le cas échéant, les patients n'ont plus d'option de traitement.

L'évaluation de l'efficacité d'Imbruvica^{MC} repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats de cette étude montrent qu'Imbruvica^{MC} retarde d'un peu plus de 8 mois la progression de la maladie lorsqu'il est comparé au Torisel^{MC}, traitement anticancéreux reconnu en Europe. De plus, il permet à approximativement 72 % des patients de voir le cancer dont ils sont atteints régresser de façon plus ou moins importante : c'est ce que l'on appelle la réponse tumorale objective. Malheureusement, en raison de la façon dont l'étude a été conçue, il sera difficile de savoir ce que cela veut dire en ce qui concerne le nombre de mois de survie gagnés chez les patients pour lesquels le traitement fonctionne. Il est également important de mentionner qu'Imbruvica^{MC} provoque des effets secondaires, mais la qualité de vie des patients est meilleure avec ce traitement qu'avec le Torisel^{MC}.

Le coût de traitement avec Imbruvica^{MC} pour les patients atteints du LCM récidivant ou réfractaire est 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 aux traitements administrés au Québec, principalement à base de Rituxan^{MC}. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des 3 prochaines années, l'ajout de cette indication de paiement à Imbruvica^{MC} entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 26 millions de dollars pour le système de santé, pour traiter environ 177 personnes.

Bien que le LCM ne puisse pas être guéri à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches 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 afin de permettre d'aider le plus de personnes possible 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 ajouter d'indication à Imbruvica^{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 à 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 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).

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) qui s'administre par voie orale. Cette dernière est l'une des protéines essentielles des voies de signalisation du récepteur de l'antigène des lymphocytes B. Cette voie est notamment impliquée dans la prolifération, la survie et l'écotaxie des lymphocytes B.

Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel relatif à l'ibrutinib « pour le traitement des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire », dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'attester son bienfait clinique. Actuellement, l'ibrutinib est inscrit aux listes des médicaments pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation d'Imbruvica^{MC} par l'INESSS pour le traitement du LCM.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le LCM est un cancer hématologique grave habituellement incurable issu d'une transformation maligne des lymphocytes B localisés dans le bord inférieur du follicule du ganglion lymphatique, dans la région du manteau. La progression de la maladie peut être variable d'une personne atteinte à l'autre, mais celle-ci est agressive dans 85 % à 90 % des cas (Smolewski 2015). Au Québec, en 2016, il est estimé qu'environ 1 870 nouveaux cas de lymphomes non hodgkinien seraient diagnostiqués, et les décès des suites de cette maladie toucheraient environ 670 personnes. Notons que le LCM compte pour environ 6 % de ces cas. Ce type de cancer touche davantage les hommes que les femmes (3:1), l'âge médian au diagnostic se situe entre 60 ans et 65 ans et la survie médiane est d'environ 3 à 4 ans (Avivi 2015, Smolewski).

La majorité des patients reçoivent un diagnostic initial de LCM à un stade déjà avancé (stade III ou IV) et un traitement est généralement amorcé. L'immunochimiothérapie constitue le traitement de première intention, suivi ou non d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, selon l'admissibilité des patients à ce type de traitement. La plupart des patients atteints d'un LCM récidivent toutefois après ce traitement, même lorsque ce dernier est intensif. Il n'existe aucun traitement de référence lorsque la maladie est en rechute ou réfractaire 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. L'âge, le statut de performance, les comorbidités, le délai avant la progression, les préférences des patients et les traitements autorisés selon les établissements hospitaliers sont des facteurs qui influencent le choix du traitement. Actuellement, plusieurs traitements à base de rituximab (Rituxan^{MC}), dont les protocoles R-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), R-fludarabine, R-ICE (ifosfamide, carboplatine et étoposide), R-GDP (gemcitabine, dexaméthasone et cisplatine) et R-COP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone) peuvent être administrés chez ces personnes. D'autres options pourraient également être considérées, notamment le bortézomib (Velcade^{MC}) et la bendamustine (Treanda^{MC}) en monothérapie ou en association avec le rituximab. À l'exception du bortézomib, aucun des traitements administrés en deuxième intention ou plus n'est toutefois homologué par Santé Canada pour traiter cette condition.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude RAY (Dreyling 2015), complétée par des données supplémentaires présentées sous la forme d'une affiche (Hess 2015), est retenue pour

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 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).

l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une comparaison indirecte non publiée a également été considérée afin de soutenir l'évaluation pharmacoéconomique.

L'étude RAY est un essai de phase III, multicentrique, à devis ouvert et à répartition aléatoire, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ibrutinib à celles du temsirolimus. Elle a été réalisée chez 280 adultes atteints d'un LCM récidivant ou réfractaire. Ceux-ci devaient avoir reçu au moins un traitement contenant du rituximab et présenter un bon état de santé global (ECOG 0 ou 1). L'ibrutinib était administré par voie orale, à raison de 560 mg une fois par jour, et le temsirolimus, par voie intraveineuse, à raison d'une dose de 175 mg aux jours 1, 8 et 15 du premier cycle de 21 jours, puis d'une dose de 75 mg aux jours 1, 8 et 15 des cycles subséquents de 21 jours. Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie ou à l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée selon un protocole préétabli. Après un amendement au protocole, les patients recevant le temsirolimus ont pu obtenir l'ibrutinib à la progression de la maladie. L'objectif d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 20 mois, sont présentés ci-dessous.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude RAY (Dreyling 2015)

Paramètre d'efficacité	Ibrutinib (n = 139)	Temsirolimus (n = 141)	RRI (IC95 %) ^a ou valeur p
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant	14,6 mois	6,2 mois	0,43 (0,32 à 0,58)
Survie médiane sans progression selon les investigateurs	15,6 mois	6,2 mois	0,43 (0,32 à 0,58)
Survie médiane globale	Non atteinte	21,3 mois	0,76 (0,53 à 1,09)
Décès ^b	42 %	45 %	n.d.
Réponse tumorale objective ^{c,d}	72 %	40 %	p < 0,0001
Réponse complète ^{c,e}	19 %	1,4 %	n.d.
Durée médiane de la réponse ^c	Non atteinte	7,0 mois	n.d.

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

b Pourcentage de patients.

c Résultats d'évaluation du comité indépendant.

d Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation *Response Criteria for Malignant Lymphoma* (RCML) révisés (Cheson 2007).

e Pourcentage de patients ayant une réponse complète déterminée selon les critères d'évaluation RCML révisés (Cheson).

n.d. Non disponible

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les risques de biais de sélection, de performance, de détection et d'attrition sont faibles.
- Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents, peu de sujets ont été perdus de vue au suivi et peu de déviations majeures au protocole 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 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).

- été signalées (8 %).
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs, mais la survie sans progression et les réponses au traitement ont été évaluées par un comité indépendant, selon des critères reconnus.
 - Les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes. Toutefois, une disparité est observée au regard de la proportion de patients ayant une atteinte de la moelle osseuse (47,5 % contre 60,3 %) dans le groupe ibrutinib comparativement au groupe temsirolimus. Les experts consultés sont d'avis que cela ne devrait pas avoir influencé les résultats.
 - Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian d'environ 68 ans et étaient majoritairement des hommes (74 %) atteints d'un LCM récidivant (70 %) de type histologique non blastoïde (88 %). La majorité présentait un risque pronostique intermédiaire (48 %) ou élevé (21 %) selon le score au *simplified Mantle-cell lymphoma International Prognostic Index* (sMIPI) et ils avaient reçu en médiane 2 traitements (1 à 9 traitements).
 - La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
 - Le traitement comparateur choisi, le temsirolimus, n'a jamais fait l'objet d'une évaluation officielle par l'INESSS ni par Santé Canada pour cette indication, mais il s'agit de l'un des principaux traitements utilisés en Europe. Son efficacité a été appréciée dans le contexte de cette évaluation à l'aide de l'essai de phase III OPTIMAL (Hess 2009). L'INESSS est d'avis que le temsirolimus a une activité biologique et qu'il semble plus efficace que les monochimiothérapies utilisées dans l'étude OPTIMAL. Notons que celles-ci ne représentent plus la pratique clinique actuelle au Québec et que les traitements à base de rituximab sont maintenant couramment utilisés. En raison de l'absence de traitement standard reconnu pour le LCM en rechute ou réfractaire, la comparaison avec le temsirolimus est jugée acceptable pour évaluer l'efficacité relative de l'ibrutinib.
 - L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression, est jugé acceptable pour évaluer l'efficacité de ce traitement. Par contre, l'INESSS considère que dans le contexte d'une maladie agressive telle que le LCM récidivant ou réfractaire, la survie globale aurait été un paramètre d'évaluation préférable.
 - L'obtention de l'ibrutinib à la progression de la maladie chez 23 % des patients du groupe temsirolimus pourrait entacher la validité des données de survie globale.

Les résultats démontrent que l'ibrutinib prolonge de 8,4 mois la survie sans progression des personnes atteintes d'un LCM en rechute ou réfractaire, comparativement au temsirolimus. Cela correspond à une diminution cliniquement significative de 57 % du risque de progression du LCM ou de décès. Le bénéfice sur la survie sans progression est par ailleurs corroboré par l'évaluation des investigateurs, ce qui conforte la portée des conclusions. Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinis montrent que des bénéfices sur la survie sans progression en faveur de l'ibrutinib sont observés dans la plupart d'entre eux, à l'exception de celui qui regroupait les patients atteints d'un LCM de sous-type blastoïde et de celui qui rassemblait les patients ayant déjà reçu du bortézomib. La faible puissance statistique limite la portée des conclusions de ces sous-analyses.

Par ailleurs, un pourcentage élevé de patients traités avec l'ibrutinib ont obtenu une réponse tumorale objective en comparaison de ceux qui ont reçu le temsirolimus. Notons qu'environ 19 % des réponses sont complètes avec l'ibrutinib comparativement à seulement 1,4 % avec le temsirolimus. Cette différence est cliniquement significative. De plus, les réponses obtenues avec l'ibrutinib sont durables (médiane non atteinte); celles-ci se maintiennent chez 59 % 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 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).

répondants initiaux après 20 mois de suivi. Pour ce qui est de la survie globale, aucune différence n'a été décelée entre les groupes. L'interprétation de ce résultat est toutefois délicate puisque dans le groupe temsirolimus, 23 % des patients ont reçu l'ibrutinib à la progression de la maladie et que l'usage de traitements subséquents a aussi été plus fréquent dans ce groupe (58 % contre 32 %). Cela pourrait avoir contribué à masquer les différences potentielles entre les groupes.

Quant à l'innocuité, aucun effet indésirable de tous grades n'est rapporté plus souvent avec l'ibrutinib qu'avec le temsirolimus. La diarrhée (29 %), la fatigue (22 %) et la toux (22 %) sont les effets indésirables les plus fréquents avec l'ibrutinib. Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 est inférieur dans le groupe ibrutinib comparativement au groupe temsirolimus (68 % contre 87 %). Les neutropénies (13 % contre 17 %), les thrombocytopénies (9 % contre 42 %) et l'anémie (8 % contre 20 %) sont les effets les plus courants avec l'ibrutinib. Ceux d'intérêt particulier incluent la fibrillation auriculaire et les saignements majeurs. En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables, elle est inférieure avec l'ibrutinib (6 % contre 26 %). L'INESSS est d'avis que l'ibrutinib est mieux toléré que le temsirolimus. Les effets indésirables qu'il provoque sont connus et peuvent être pris en charge, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose.

Des données de qualité de vie, présentées sous forme d'affiche au congrès annuel de l'*American Society of Hematology* (ASH), en 2015 (Hess), sont également issues de l'étude RAY. Le questionnaire utilisé, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma* (FACT-L) est reconnu et validé. Notons qu'au moins 80 % des sujets ont répondu au questionnaire de qualité de vie à chacune des évaluations. Il ressort notamment de cette analyse que la proportion de patients ayant une amélioration cliniquement significative de leurs symptômes (amélioration ≥ 5 points au score de santé global) est plus grande avec l'ibrutinib qu'avec le temsirolimus (61 % contre 35,5 %). Par ailleurs, le temps médian écoulé avant l'amélioration des symptômes est plus court avec l'ibrutinib (6,3 semaines contre 57,3 semaines; rapport des risques instantanés (RRI) de 2,19 [1,52 à 3,14]). Inversement, la proportion de patients ayant une aggravation cliniquement significative de leurs symptômes (diminution ≥ 5 points au score de santé global) est plus faible avec l'ibrutinib (27 % contre 52 %) tandis que le temps médian écoulé avant la détérioration des symptômes est plus long (non atteint contre 9,7 semaines; RRI de 0,27 [0,18 à 0,41]). Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence en raison du devis ouvert de l'essai qui peut favoriser le médicament à l'étude. Néanmoins, l'INESSS est d'avis que selon les données disponibles, l'ibrutinib semble améliorer la qualité de vie des patients comparativement au temsirolimus.

Comparaison entre l'ibrutinib et des monochimiothérapies

Une comparaison indirecte non publiée entre l'ibrutinib et des monochimiothérapies a été soumise par le fabricant afin de soutenir l'analyse pharmacoéconomique. Elle met en parallèle les données de l'étude RAY (Dreyling 2015) et celles de l'étude OPTIMAL (Hess 2009). Le comparateur commun permettant cette comparaison indirecte est le temsirolimus présent dans les deux études. Notons que le devis méthodologique de ces études ainsi que les caractéristiques de base des patients sont relativement semblables. Malgré les limites inhérentes à une telle comparaison, l'INESSS est d'avis que l'ibrutinib semble plus efficace que les monochimiothérapies au choix de l'investigateur de l'étude OPTIMAL pour améliorer la survie sans progression des patients, mais aucune conclusion ne peut être tirée quant à son effet sur la survie globale. En effet, la survie sans progression est de 14,6 mois avec l'ibrutinib et elle est de 1,9 mois avec les monochimiothérapies. Aucune différence n'a été observée

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 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).

relativement à la survie globale. L'INESSS réitère que ces traitements ne sont plus d'actualité dans la pratique clinique, au Québec; ce sont les traitements à base de rituximab qui sont maintenant usuellement utilisés et leur efficacité relative par rapport aux monochimiothérapies est indéterminée. Par conséquent, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'ampleur du bénéfice de l'ibrutinib par rapport aux traitements administrés au Québec.

Besoin de santé

Le LCM en rechute ou réfractaire est associé à un pronostic sombre qui s'accompagne d'une espérance de vie médiane d'environ 12 à 24 mois après un traitement de sauvetage (Kay, 2012). Il n'existe pas de traitement standard en deuxième intention ou plus. Actuellement, plusieurs polychimiothérapies avec ou sans rituximab peuvent être administrées chez ces personnes, selon leur capacité à les recevoir. La plupart de ces polychimiothérapies ne sont toutefois pas homologuées par Santé Canada pour traiter le LCM ou sont difficilement accessibles dans les établissements de santé. De plus, bien que les taux de réponse varient selon l'agent utilisé, la survie médiane sans progression est généralement courte et le profil d'innocuité, souvent défavorable. Mentionnons également que les rechutes fréquentes, et de plus en plus rapides, font en sorte qu'il n'est souvent plus possible d'utiliser des traitements d'association en raison de la chimiorésistance ou des toxicités cumulatives qui leur sont associées (Dreyling 2014, Smolewski). Par conséquent, l'arrivée d'une option thérapeutique dotée d'un mécanisme d'action différent comme l'ibrutinib permettrait de combler un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'ibrutinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du LCM récidivant ou réfractaire.

Motifs de la position unanime

- Les bénéfices cliniques de l'ibrutinib dans le traitement du LCM récidivant ou réfractaire sont bien établis.
- La comparaison avec le temsirolimus est jugée acceptable pour évaluer l'efficacité de l'ibrutinib en raison de l'absence de traitements standards à ce stade de la maladie. Bien que celui-ci n'ait jamais fait l'objet d'une évaluation officielle par Santé Canada pour cette indication, son efficacité relative par rapport à des monochimiothérapies a été appréciée dans le cadre de cette évaluation et reconnue par le comité dans le traitement de cette maladie.
- Un gain de survie sans progression de 8,1 mois en faveur de l'ibrutinib a été observé par rapport au temsirolimus. Il correspond à une diminution importante et cliniquement significative de 57 % du risque de progression ou de décès.
- L'ibrutinib permet à une proportion importante de patients d'obtenir une réponse tumorale objective durable, y compris des réponses complètes.
- Aucun gain de survie globale n'a été observé par rapport au temsirolimus après un suivi médian de 20 mois. Toutefois, la détection d'un bénéfice potentiel a pu être entachée par le *crossover* (23 %) et les traitements subséquents.
- L'ibrutinib semble améliorer la qualité de vie des patients comparativement au temsirolimus.
- L'ibrutinib est mieux toléré que le temsirolimus. Les effets indésirables qu'il provoque sont fréquents, mais connus, et leur prise en charge permet de réduire leur gravité et leur fréquence. Ainsi, ce traitement apparaît généralement tolérable.

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 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).

- L'ibrutinib représente une option thérapeutique supplémentaire qui répondrait à un besoin de santé important à ce stade de la maladie.
- Aucune comparaison directe n'a été réalisée entre l'ibrutinib et les traitements administrés au Québec à ce stade de la maladie et les données de la comparaison indirecte ne permettent pas d'extrapoler cette efficacité. Par conséquent, le comité ne peut se prononcer quant à l'ampleur du bénéfice de l'ibrutinib par rapport à ces traitements.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 140 mg d'ibrutinib est de 90,65 \$. Le coût pour 28 jours de traitement à une posologie quotidienne de 560 mg est de 10 153 \$. Il est supérieur à celui des traitements à base de rituximab administrés à ce stade de la maladie, dont le coût varie de 3 268 \$ à 5 265 \$. À titre informatif, il est plus coûteux que le bortézomib utilisé seul ou en association avec le rituximab, dont le coût est respectivement de 1 684 \$ et de 5 950 \$. Il en est de même comparativement à l'association rituximab / bendamustine, dont le coût pour 28 jours est de 7 574 \$. Il est à noter que ces médicaments sont administrés pendant un maximum de 4 à 6 cycles, contrairement à l'ibrutinib qui est donné jusqu'à ce que la maladie progresse ou qu'une toxicité inacceptable apparaisse. Ces coûts sont calculés pour une personne qui a une surface corporelle de 1,73 m².

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'ibrutinib comparativement aux traitements de référence chez les patients atteints d'un LCM récidivant ou réfractaire. Les traitements de référence regroupent majoritairement des associations à base de rituximab. Un autre regroupement de traitements a été considéré en analyse de sensibilité, mais n'a pas été retenu par l'INESSS, puisque le recours aux traitements inclus était peu probable, selon les cliniciens consultés. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée où l'évolution de la maladie est simulée selon 3 états de santé, soit la survie sans progression, la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans, ce qui représente un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur les résultats cliniques d'une comparaison indirecte non publiée entre l'ibrutinib et différentes monothérapies, basée sur les données de l'étude RAY et sur celles du groupe du traitement au choix de l'investigateur de l'étude OPTIMAL. Cela a été effectué pour approximer l'efficacité et l'innocuité relative entre l'ibrutinib et les traitements de référence;
- s'appuie également, dans le cadre d'une approche alternative, sur les données cliniques de l'ibrutinib et du temsirolimus de l'étude RAY. Cette dernière n'a pas été retenue puisqu'aucune donnée fiable comparant le temsirolimus à l'une des thérapies considérées dans le regroupement de traitements n'a été recensée dans l'indication visée;
- inclut la valeur d'utilité pour l'état de survie sans progression qui a été mesurée à l'aide du questionnaire *EuroQol-5 Dimensions-5 levels* (EQ-5D-5L) dans l'étude RAY. Le décrétement d'utilité associé à l'état de progression de la maladie, les gains d'utilité attribués aux répondants et la perte d'utilité relative aux effets indésirables sont issus de données de la littérature et validés auprès d'experts;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé où sont considérés les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical associé aux médicaments ou à la maladie, de la prise en charge des effets indésirables ainsi que de fin de vie. De 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 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).

la perspective sociétale, qui inclut les coûts précédents et la compensation d'un retour au travail à la suite d'une amélioration de la symptomatologie, a été explorée en analyse de sensibilité.

Ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'ibrutinib comparativement aux traitements de référence pour le traitement des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau récidivant ou réfractaire

		Ibrutinib	Traitements de référence	Résultat différentiel
FABRICANT (HORIZON TEMPOREL DE 10 ANS ET PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ)				
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 7 ANS ET PERSPECTIVE SOCIÉTALE)				
Année de vie par patient		2,75	> 1,86 à 2,75	0 à < 0,89 ^{a,b}
QALY par patient		1,79	> 1,05 à > 1,53	< 0,26 ^a à < 0,74 ^{a,b}
Coût total par patient		214 656 \$	34 020 \$ à 37 480 \$	177 176 \$ à 180 636 \$
Ratio coût-efficacité différentiel				> 199 459 \$/AVG ^{a,b} à dominé ^c
Ratio coût-utilité différentiel				> 239 538 \$/QALY gagné ^{a,b} à > 688 674 \$/QALY gagné ^a
Analyses de sensibilité	Déterministes	> 236 259 \$/QALY gagné ^{a,b,d} à > 740 527 \$/QALY gagné ^{a,e}		
Autres indicateurs pharmacoéconomiques		> 12 565 \$ ^{a,b} à > 12 772 \$ ^a par mois additionnel de survie sans progression		
		Ratio différentiel selon une réduction de prix de l'ibrutinib de :		
		10 % : > 213 513 \$/QALY gagné ^{a,b} à > 615 286 \$/QALY gagné ^a		
		20 % : > 187 488 \$/QALY gagné ^{a,b} à > 541 898 \$/QALY gagné ^a		
		30 % : > 161 464 \$/QALY gagné ^{a,b} à > 468 510 \$/QALY gagné ^a		
		40 % : > 135 439 \$/QALY gagné ^{a,b} à > 395 122 \$/QALY gagné ^a		
		50 % : > 109 414 \$/QALY gagné ^{a,b} à > 321 734 \$/QALY gagné ^a		

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

- Le gain en survie sans progression en faveur de l'ibrutinib pourrait être moindre, car il repose sur les données d'une comparaison indirecte entre celui-ci et le traitement au choix de l'investigateur de l'étude OPTIMAL qui regroupe uniquement des monothérapies. Il est supposé que ces monothérapies seraient moins efficaces que les traitements actuellement administrés au Québec.
- Le gain de survie globale est hautement incertain et les ratios différentiels sont potentiellement sous-estimés.
- Stratégie avec une efficacité semblable en ce qui a trait à la survie globale et plus coûteuse comparativement aux traitements de référence.
- Ratio estimé en considérant un décretement d'utilité plus élevée lorsque le patient passe de l'état de survie sans progression de la LCM à celui de progression de la maladie, d'après l'abrége de Ferguson (2008).
- Ratio estimé en considérant une valeur d'utilité moindre pour l'état de survie sans progression selon l'avis des experts et d'après l'abrége de Ferguson (2008).

Dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique est d'une qualité méthodologique adéquate, mais il comporte plusieurs limites en ce qui a trait aux intrants cliniques. L'INESSS s'est

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 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).

interrogé sur certains éléments clés, dont quelques-uns constituent des limites et d'autres sont susceptibles d'affecter l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- Efficacité relative : L'efficacité associée aux traitements de référence est inconnue, ce qui constitue une limite importante du modèle. Les résultats de la comparaison indirecte qui met en parallèle l'ibrutinib et le traitement au choix de l'investigateur de l'étude OPTIMAL ont été utilisés pour approximer l'efficacité relative entre l'ibrutinib et les traitements de référence. Selon les experts consultés, l'inclusion des monochimiothérapies sous-estimerait globalement l'efficacité des traitements de référence, qui regroupent notamment des protocoles à base de rituximab. Ainsi, le gain en survie sans progression en faveur de l'ibrutinib pourrait être moindre que celui estimé à l'aide de la comparaison indirecte. Néanmoins, ces résultats sont utilisés et permettent de quantifier la valeur minimale du ratio coût-utilité différentiel entre l'ibrutinib et les traitements de référence.
- Gain de survie globale : Sur la base de la comparaison indirecte, l'ibrutinib ne prolonge pas la survie globale comparativement aux monochimiothérapies. Considérant ce résultat et les limites évoquées sur les données de l'étude RAY, l'INESSS n'est pas en mesure de conclure que l'ibrutinib pourrait améliorer la survie globale comparativement aux traitements de référence. Afin de prendre en considération cette incertitude, deux scénarios sont privilégiés par l'INESSS. Un premier, optimiste, tient compte du bénéfice de survie globale de l'ibrutinib provenant de la comparaison indirecte, et un deuxième, plus pessimiste, le retire.
- Horizon temporel : Compte tenu de l'état de santé des patients à ce stade de la maladie, de leur pronostic et du fait que les traitements subséquents ne sont pas modélisés, l'horizon temporel de 10 ans est jugé long par les experts consultés. 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 à plus long terme des données influe négativement sur la confiance envers les résultats obtenus. Considérant ce qui précède, un horizon temporel de 7 ans constitue un compromis acceptable. Les ratios estimés s'en trouvent affectés à la hausse.
- Réponse au traitement : La proportion de patients traités au moyen des soins de référence qui obtiennent une réponse tumorale objective, est très faible. Selon les résultats de l'étude Cheah (2016), une proportion beaucoup plus élevée est retenue. Ce changement augmente la valeur des ratios.
- Perspective sociétale : la perspective d'un ministère de la santé a été adoptée par le fabricant dans son analyse principale alors qu'il a retenu celle sociétale en analyse secondaire; l'INESSS privilégie cette dernière. Les coûts indirects considérés dans cette dernière se limitent à ceux d'un retour au travail à la suite d'une amélioration de la symptomatologie. Après avoir diminué la proportion de patients actuellement sur le marché du travail, l'adoption de cette perspective diminue légèrement la valeur des ratios par rapport à celle obtenue dans la perspective d'un ministère de la santé. Par ailleurs, le coût des déplacements ainsi que le temps du patient et des proches aidants pour les suivis médicaux auraient pu également être incorporés, ce qui constitue une limite de l'analyse.

Dans son scénario de base, l'INESSS a modifié l'horizon temporel, la proportion de patients ayant répondu aux traitements de référence et la perspective d'analyse. De plus, pour les raisons évoquées précédemment, il soutient que le gain en survie (sans progression modélisé est surestimé et que le gain en survie globale généré n'est pas appuyé par les données probantes. Considérant ces éléments, les ratios, déjà élevés et au-dessus des valeurs

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 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).

acceptées en tenant compte de l'historique des évaluations des médicaments anticancéreux et du fardeau de morbidité et de mortalité de la maladie, s'en trouvent modifiés à la hausse. Ainsi, le rapport entre le coût et l'efficacité de l'ibrutinib comparativement aux traitements de référence n'est pas jugé acceptable.

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'ibrutinib comparativement aux traitements de référence. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios sont jugés élevés, voire très élevés, comparativement à ceux estimés antérieurement pour d'autres médicaments anticancéreux.

Conclusion sur les aspects économique et pharmacoéconomique

Selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel de l'ibrutinib par rapport aux traitements de référence est d'au moins 199 459 \$ par année de vie gagnée lorsque le gain en survie globale est considéré. Pour sa part, le ratio coût-utilité différentiel varie de plus de 239 538 \$/année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) à plus de 688 674 \$/QALY gagné. Ces ratios sont jugés élevés et témoignent de l'incertitude entourant le gain de survie globale et celui sur la survie sans progression. Les autres indicateurs pharmacoéconomiques considérés pour apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité sont aussi jugés élevés et n'ont pas permis de modifier l'appréciation de la valeur pharmacoéconomique de l'ibrutinib comparativement aux traitements de référence. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS est d'avis que l'ibrutinib ne représente pas une option de traitement efficiente et ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement du LCM récidivant ou réfractaire.

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 qui privilégie une approche épidémiologique. Dans cette analyse, il est supposé que :

- La prévalence du LCM, au Québec, est de 215. Ce nombre croîtrait de ■■■ % chaque année.
- La proportion de personnes symptomatiques qui auraient reçu un traitement de première intention et qui seraient admissibles à un traitement de deuxième intention serait de ■■■ %.
- De ces personnes, ■■■ % seraient assurées par le régime public d'assurance médicaments.
- Les parts de marché de l'ibrutinib pour cette indication de paiement seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % au cours des 3 prochaines années. Elles proviendraient à ■■■ %
■■■ %.
- La durée moyenne de traitement avec l'ibrutinib serait de ■■■ mois.
- Le taux d'adhésion à l'ibrutinib serait d'environ ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % quant aux 3 premières années suivant l'ajout de cette indication.

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 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).

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication de paiement à Imbruvica^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement du lymphome à cellules du manteau récidivant ou réfractaire

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant	RAMQ	2 699 934 \$	3 979 460 \$	4 889 980 \$	11 569 374 \$
	Nombre de personnes	32	70	83	115 ^b
INESSS	RAMQ	6 569 207 \$	10 208 186 \$	11 054 802 \$	27 832 195 \$
	Nombre de personnes	50	112	127	177 ^b
IMPACT NET					
Fabricant ^a	RAMQ	2 695 131 \$	3 973 793 \$	4 883 378 \$	11 552 301 \$
	Établissements	-387 081 \$	-456 628 \$	-532 019 \$	-1 375 728 \$
	Total	2 308 048 \$	3 517 163 \$	4 351 357 \$	10 176 568 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			4 323 387 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			20 672 622 \$
INESSS ^c	RAMQ	6 587 935 \$	10 247 051 \$	11 094 345 \$	27 929 331 \$
	Établissements	-707 920 \$	-396 730 \$	-613 001 \$	-1 717 651 \$
	Total	5 880 015 \$	9 850 321 \$	10 481 344 \$	26 211 680 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d			18 777 258 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e			29 619 671 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse qu'une proportion de patients poursuivrait leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- d L'estimation s'appuie sur une diminution de 25 % du nombre de nouveaux cas atteints d'un lymphome à cellules du manteau.
- e L'estimation repose sur une augmentation de la durée moyenne de traitement à 18 mois.

L'INESSS a modifié plusieurs hypothèses associées à l'analyse d'impact budgétaire, notamment :

- Approche basée sur l'incidence du LCM : L'incidence a été documentée à l'aide des données du Comité consultatif de la Société canadienne du cancer (2015). Selon cette source, il pourrait y avoir annuellement une centaine de nouveaux patients atteints d'un LCM, au Québec. Il ressort que le nombre de patients qui pourraient être traités serait moindre avec cette approche qu'avec celle retenue par le fabricant, ce qui diminue les coûts.
- Proportion d'assurés avec la RAMQ : Étant donné que l'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 65 ans, la proportion de personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments a été revue à la hausse. Cette modification augmente les coûts.
- Parts de marché : Selon les experts consultés, la grande majorité des patients prendraient l'ibrutinib à la suite de l'ajout de l'indication de paiement étant donné qu'il s'agit d'un produit qui a un profil d'innocuité favorable et que son efficacité est démontrée. Ainsi, 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 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).

parts de marché ont été augmentées à 70 %, 80 % et 90 % pour les 3 prochaines années, ce qui influe à la hausse sur l'impact budgétaire.

- Taux d'adhésion : Considérant le profil d'innocuité favorable de l'ibrutinib et les conséquences graves d'une maladie non contrôlée, l'INESSS retient dans ses analyses un taux d'adhésion de 100 %. Cette modification augmente de façon importante les coûts.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 26,2 M\$ (moyenne de 8,7 M\$/an) pourraient être observés à la suite de l'ajout d'une indication de paiement à l'ibrutinib pour le traitement du LCM pendant les 3 premières années. Notons que cette estimation découle du fait que des coûts supplémentaires de 27,9 M\$ seraient imputés sur le budget de la RAMQ alors que des économies sur le budget des établissements de l'ordre de 1,7 M\$ sur 3 ans pourraient être observées, puisqu'un recours moins grand aux associations à base de rituximab est attendu. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 177 patients seraient traités au cours de ces trois premières années (moyenne de 96 patients / an). Des analyses de sensibilité variant le nombre de nouveaux patients atteints d'un LCM et la durée de traitement ont été effectuées. Ainsi, l'impact budgétaire net sur le système de santé pourrait varier de 18,8 M\$ à 29,6 M\$ sur 3 ans.

À titre informatif, 42 patients atteints d'un LCM ont reçu l'ibrutinib – pendant la période allant du 1^{er} août 2015 à la fin juillet 2016 – dont le coût a été assumé par la RAMQ par le biais de la mesure du patient d'exception. Ainsi, si cette mesure était prise en considération, des coûts additionnels moindres pourraient être observés à la suite de l'ajout de cette indication de paiement à l'ibrutinib.

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication et exemples économiques

L'ajout d'une indication de paiement à l'ibrutinib pour le traitement du LCM, dont le coût de traitement individuel est élevé, équivaut à un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 8,7 M\$ pour le traitement de 96 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 signifier des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout de cette indication au 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 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).

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication de paiement à l'ibrutinib pour le traitement du lymphome à cellules du manteau – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 8 737 226 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du lymphome à cellules du manteau	91 013 \$ en coût additionnel moyen par personne	96 personnes ^a
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	126 626 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	61 614 \$/place	142 places
Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	128 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	232 \$/jour	37 660 jours

a Ce nombre de personnes est basé sur l'hypothèse qu'une proportion de patients poursuivrait leur traitement d'une année à l'autre.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la section qui suit proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

La majorité des patients reçoivent un diagnostic initial de LCM à un stade déjà avancé, ce qui entraîne un sombre pronostic. La maladie provoque notamment de la fatigue importante, des pertes d'appétit et de poids, de la fièvre, des sueurs nocturnes, des nausées, des vomissements, des troubles digestifs (indigestions, ballonnements, diarrhées), une hypertrophie des amygdales ainsi que des douleurs abdominales, musculaires et articulaires, ce qui contribue à la détérioration de leur qualité de vie. Certains patients évoquent également des problèmes de vision, des infections fréquentes, de l'essoufflement, une tendance aux ecchymoses ainsi que des troubles du système nerveux central. Tous ces symptômes peuvent nuire au rendement du patient, à sa capacité à travailler, à voyager et à accomplir ses activités quotidiennes. La plupart des personnes atteintes mentionnent aussi que les incertitudes liées au futur 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. Bien que les options thérapeutiques disponibles actuellement peuvent être efficaces au début de la maladie, les rechutes sont fréquentes et les rémissions, de plus en plus courtes. Par ailleurs, ces traitements se composent essentiellement d'immunochimiothérapies qui entraînent des effets indésirables importants, et même très souvent, difficilement tolérables. De plus, ils doivent tous être administrés à l'hôpital. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin de recourir à de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Quoiqu'ils se disent prêts à tolérer des effets indésirables importants pour améliorer leurs chances de survie, l'accès à un médicament bien toléré par la plupart et qui s'administre par voie orale constitue un avantage pour la personne atteinte et ses proches aidants, car cela réduit les déplacements à l'hôpital.

Perspective du clinicien

Le LCM est un lymphome non hogkinien généralement agressif. Lorsque la maladie récidive après un traitement de première intention, il n'existe pas de traitement standard et diverses

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 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).

polychimiothérapies avec ou sans rituximab sont utilisées. Leur usage est toutefois limité par l'apparition de chimiorésistance ou de toxicités importantes qui leur sont associées. De plus, les traitements les plus efficaces n'ont pas l'indication de Santé Canada ou n'ont pas été évalués par l'INESSS, ce qui rend difficile leur accessibilité en milieu hospitalier. L'ibrutinib constitue une option thérapeutique additionnelle dotée d'un nouveau mécanisme d'action et qui permet d'améliorer d'un peu plus de 8 mois la survie sans progression des patients d'un peu plus de 8 mois par rapport au temsirolimus, l'un des traitements les plus utilisés en Europe. Il permet également à près de 75 % des patients d'obtenir une réponse tumorale objective durable, ce qui est très important. De plus, ce produit s'administre par voie orale, ce qui est un avantage pour le patient et nécessite moins de ressources hospitalières. Enfin, l'ibrutinib est généralement bien toléré. Bien que l'apparition d'effets indésirables relativement importants soit fréquente, ceux-ci sont maintenant bien connus et peuvent être pris en charge adéquatement. Notons que les résultats obtenus avec ce traitement reposent sur une étude dont le niveau de preuve est élevé.

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 aux listes de médicaments.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et de 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 et que le traitement doit être cessé dès que la maladie commence à progresser.

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 modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité et 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 personnes atteintes de LCM 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 autre type que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience 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 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).

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'incidence de la fiscalité, alors que le premier se soucie 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 qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit comme bonne la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie. 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 ainsi que sur différents éléments provenant d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux vis-à-vis des traitements en oncologie ainsi que sur 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 matière de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait la perspective 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 se rallient dans 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 suppose, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme en ce qui a trait à 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 que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec un nouveau traitement à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et à 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 délicats : la vie, la mort, la souffrance.

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen, il serait raisonnable de convenir que l'ibrutinib représente une option thérapeutique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet de retarder de façon cliniquement importante la progression de la maladie chez une proportion

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 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).

importante de patients atteints d'un LCM en rechute ou réfractaire. Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable, compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'ibrutinib ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes des médicaments pour le traitement des patients atteints d'un LCM en rechute ou réfractaire, à moins que les conditions suivantes soient respectées :

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre le coût et l'efficacité acceptable en fonction des critères prévus à la loi, en raison des constats suivants :

- Les résultats cliniques associés aux traitements de référence sont inconnus.
- Ils ont été approximés à l'aide de données sur des monochimiothérapies qui sous-estiment globalement la survie sans progression associée aux traitements de référence. Le ratio coût-utilité différentiel varie de plus de 239 538 \$/QALY gagné à plus de 688 674 \$/QALY gagné. Ces ratios sont jugés élevés et témoignent de l'incertitude entourant notamment le gain de survie globale.
- Même avec une réduction du prix de 50 %, l'ibrutinib ne constitue pas une option efficiente pour le traitement du LCM.
- Sur 3 ans, l'ajout d'une indication de paiement conduirait à un impact budgétaire net de 26,2 M\$ et celui-ci pourrait varier de 18,8 M\$ à 29,6 M\$.

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

Motifs de la position unanime

- L'ibrutinib améliore d'environ 8,1 mois la survie sans progression par rapport au temsirolimus. Cependant, aucun gain de survie globale n'est démontré dans l'étude principale.
- L'ibrutinib permet à une proportion importante de patients d'obtenir une réponse tumorale objective durable, y compris des réponses complètes.
- L'ibrutinib entraîne des effets indésirables fréquents, dont certains sont graves, mais apparaissent généralement tolérables, car leur prise en charge par une interruption du traitement ou une réduction de la dose permet de réduire leur fréquence et leur gravité. L'ibrutinib semble améliorer la qualité de vie des patients comparativement au temsirolimus.
- Aucune donnée ne permet de quantifier l'ampleur de l'effet de l'ibrutinib par rapport aux traitements à base de rituximab actuellement privilégiés au Québec pour le LCM récidivant ou réfractaire.
- L'ibrutinib représente une option thérapeutique supplémentaire qui répondrait à un besoin de santé important à ce stade de la maladie.
- Le coût de traitement avec l'ibrutinib est élevé.
- Le ratio coût-utilité différentiel entre l'ibrutinib et les traitements de référence est élevé. De fait, il est empreint d'incertitude étant donné l'absence de données

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 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).

probantes les comparant. Par ailleurs, la grande variation des ratios coût-utilité différentiels témoigne du degré d'incertitude quant au bénéfice réel de l'ibrutinib sur la survie globale.

- L'usage de l'ibrutinib pour le traitement d'un LCM récidivant ou réfractaire pourrait engendrer des coûts supplémentaires importants pour le système de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Avivi I, Goy A.** Refining the mantle cell lymphoma paradigm: Impact of novel therapies on current practice. *Clin Cancer Res* 2015;21(17):3853-61.
- **Cheah CY, Seymour JF, Wang ML.** Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2016 Apr 10;34(11):1256-69.
- **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et coll.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2015, Toronto (Ontario), Société canadienne du cancer, 2015, 160 pages.
- **Dreyling M, Ferrero S, Hermine O.** How to manage mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2014;28(11):2117-30.
- **Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et coll.** Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: An international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2015; 387:770-8.
- **Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et coll.** Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3822-9.
- **Hess G, Rule S, Jurczak W, et coll.** Lymphoma symptoms: Data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle-cell lymphoma treated with ibrutinib versus temsirolimus. Affiche présentée au congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH), 5-8 décembre 2015, Orlando, Floride, États-Unis.
- **McKay P, Leach M, Jackson R, et coll.** Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2012;159(4):405-26.
- **Smolewski P, Witkowska M, Robakt T.** Treatment options for mantle cell lymphoma. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(16):2497-501.

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 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).

IMBRUVICA^{MC} – Leucémie lymphoïde chronique

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Imbruvica

Dénomination commune : Ibrutinib

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Capsule

Teneur : 140 mg

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à 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 Imbruvica^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

À l'intention du public

Imbruvica^{MC} est utilisé pour traiter la leucémie lymphoïde chronique (LLC), une maladie grave qui progresse différemment d'une personne à l'autre. Pour certains, l'espérance de vie est très courte (1 an); pour d'autres, elle est plus longue (plus de 10 ans). La LLC touche surtout une population âgée, qui a souvent d'autres maladies.

À l'exception de la greffe de cellules souches, à laquelle peu de patients sont admissibles, il n'existe aucun traitement permettant de guérir la LLC. Tout comme les autres traitements actuels, Imbruvica^{MC} ne vise qu'à ralentir la progression de la maladie et à améliorer le confort des patients. Actuellement, la chimiothérapie à base de fludarabine est le meilleur traitement disponible, mais elle peut être administrée seulement aux patients en bon état de santé général. Les patients en moins bon état de santé peuvent notamment recevoir Gazyva^{MC} combiné avec du chlorambucil. Imbruvica^{MC} représenterait une option thérapeutique additionnelle pour les patients qui n'ont jamais été traités et qui ne peuvent pas recevoir de fludarabine.

Les données sur l'efficacité et l'innocuité d'Imbruvica^{MC} proviennent d'une étude de bonne qualité. Les résultats démontrent qu'Imbruvica^{MC} retarde la progression de la maladie comparativement au chlorambucil. De plus, il semble prolonger la vie des patients et pourrait même améliorer leur qualité de vie par rapport au chlorambucil. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de comparer les bénéfices cliniques d'Imbruvica^{MC} par rapport à ceux de Gazyva^{MC} combiné avec du chlorambucil.

Le coût de traitement par patient avec Imbruvica^{MC} est très élevé et beaucoup plus élevé que celui de Gazyva^{MC} combiné avec du chlorambucil. Sur la base des données disponibles, il n'a pas été possible d'évaluer l'efficacité d'Imbruvica^{MC}. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des 3 prochaines années, l'ajout d'une indication reconnue entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 44,8 millions de dollars au sein du système de santé, pour le traitement de 314 personnes.

Bien que la LLC ne puisse pas être guérie, l'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches 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 afin de permettre d'aider le plus 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 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).

personnes possible dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, et puisque le prix du médicament est très élevé par rapport aux bienfaits démontrés, l'INESSS recommande au ministre de ne pas ajouter d'indication reconnue à Imbruvica^{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 à 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

L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). Cette dernière est l'une des protéines essentielles des voies de signalisation du récepteur de l'antigène des lymphocytes B. Cette voie est notamment impliquée dans la prolifération, la survie et l'écotaxie des lymphocytes B. L'ibrutinib s'administre par voie orale et est notamment indiqué « pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) active qui n'a jamais été traitée auparavant, y compris en présence d'une délétion 17p ». Actuellement, l'ibrutinib est inscrit aux listes des médicaments pour le traitement de deuxième intention ou plus de la LLC et en première intention chez les personnes présentant une délétion 17p, selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation d'Imbruvica^{MC} par l'INESSS pour le traitement de première intention de la LLC chez les patients qui ne présentent pas la délétion 17p.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La LLC est un cancer hématologique grave, dont la progression est variable d'une personne atteinte à l'autre, mais souvent lente. Le lymphome à petits lymphocytes (LPL) est classifié par l'Organisation mondiale de la Santé comme une LLC présentant un tableau clinique différent. Le pronostic de survie peut varier de 1 an à plus de 10 ans. Au Québec, en 2016, il est estimé qu'environ 1 290 nouveaux cas de leucémie seraient diagnostiqués, et les décès des suites de cette maladie toucheraient environ 690 personnes. Notons que la LLC compte pour environ 11 % de ces cas. Ce cancer affecte une population âgée fréquemment atteinte de comorbidités. En présence d'une maladie asymptomatique, un suivi clinique est privilégié, tandis qu'en présence d'une progression ou de l'apparition de symptômes, un traitement est amorcé. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, qui a un potentiel curatif, est une option pouvant être considérée, mais elle s'adresse à un pourcentage limité de personnes. Ainsi, chez la majorité des patients, le traitement de la LLC demeure à visée palliative dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie, et de prolonger la survie. L'âge, le statut de performance, les comorbidités et la préférence des patients sont des facteurs qui influencent le choix du traitement. Actuellement, le rituximab (Rituxan^{MC}) en association avec une chimiothérapie à base de fludarabine (Fludara^{MC} et version générique) constitue le traitement standard chez les personnes aptes à le tolérer. Chez les personnes âgées, en moins bon état

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 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).

de santé général ou qui présentent des comorbidités, l'obinutuzumab (Gazyva^{MC}) en association avec le chlorambucil (Leukeran^{MC}) est l'option de traitement privilégiée. Le chlorambucil, en monothérapie ou en association avec la prednisone, ainsi que la bendamustine (Treanda^{MC}) en monothérapie sont également des options de traitement. L'association rituximab / chlorambucil peut être administrée, mais n'est pas homologuée par Santé Canada et n'a pas d'indication reconnue sur la *Liste des médicaments - Établissements* pour traiter cette condition.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude RESONATE-2 (Burger 2015), complétée par l'abrégié de Ghia (2016), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. L'étude PCYC-1102 (Byrd 2015) a également été considérée.

L'étude RESONATE-2 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ibrutinib à celles du chlorambucil en traitement de première intention de la LLC. Elle a été réalisée chez 269 adultes atteints d'une LLC (n = 249) ou d'un LPL (n = 20) symptomatique et n'ayant jamais été traités. Les sujets étaient âgés d'au moins 65 ans et ceux âgés de 65 ans à 70 ans devaient avoir au moins une comorbidité qui ne permettait pas l'usage de l'association fludarabine / rituximab / chlorambucil. De plus, ils présentaient un indice fonctionnel, selon l'ECOG de 0 à 2 et une espérance de vie de plus de 4 mois. Les patients qui avaient une délétion 17p étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification, d'après l'ECOG et le stade Rai de la maladie. L'ibrutinib était administré à raison d'une dose de 420 mg une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le chlorambucil était administré à raison d'une dose initiale de 0,5 mg/kg aux jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours, et celle-ci pouvait être augmentée à 0,8 mg/kg en fonction de la tolérance du patient, et ce, jusqu'à la progression de la maladie, la perte d'une réponse partielle ou complète, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou 12 cycles. Les patients du groupe chlorambucil chez qui la maladie a progressé ont pu recevoir l'ibrutinib dans une étude de prolongation. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée (l'ibrutinib, seulement). L'objectif d'évaluation principal était la survie sans progression, évaluée par un comité indépendant. Le tableau qui suit présente les principaux résultats, obtenus chez la population en intention de traiter après un suivi médian de 18,4 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 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).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude RESONATE-2 (Burger 2015)

Paramètres d'efficacité	Ibrutinib (n = 136)	Chlorambucil (n = 133)	RRI (IC95 %) ^a ou valeur p
Survie médiane sans progression ^b	Non atteinte	18,9 mois	0,16 (0,09 à 0,28) p < 0,001
Survie médiane sans progression ^c	Non atteinte	15,0 mois	0,09 (0,04 à 0,17) p < 0,001
Réponse tumorale objective ^{b,d}	86 %	35 %	p < 0,001
Réponse complète ^{b,e}	4 %	2 %	n.d.
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	n.d.
Survie estimée à 24 mois ^f	98 %	85 %	0,16 (0,05 à 0,56) p = 0,001

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

b Résultats d'évaluation du comité indépendant.

c Résultats d'évaluation des investigateurs

d Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation de l'*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL, Hallek 2008).

e Pourcentage de patients ayant une réponse complète déterminée selon les critères d'évaluation de l'IWCLL (Hallek).

f Pourcentage de patients.

n. d. Non disponible.

Les éléments clés ciblés lors de l'analyse de la méthodologie de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre suffisant de sujets atteints de LLC, mais peu de patients sont atteints d'un LPL (7 %).
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs, mais les réponses au traitement ont été évaluées par un comité indépendant, selon des critères reconnus.
- La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes. Un déséquilibre s'observe entre les groupes en ce qui a trait au volume supérieur ou égal à 5 cm de la maladie ganglionnaire (40 % contre 30 %), mais cela n'est pas jugé problématique.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 73 ans et un statut de performance, selon l'ECOG, de 0 ou 1 (91 %). Environ 45 % des sujets ont une maladie avancée (stade III ou IV de Rai), environ 20 % présentent la délétion 11q22.3 et 32 % ont un score supérieur à 6 sur l'échelle *Cumulative Illness Rating Score* (CIRS).
- De l'avis des experts, certains patients inclus dans l'essai sont en bon état de santé général et seraient admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine. Une telle limite porte atteinte à la validité externe de cet essai.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression, est jugé pertinent pour évaluer l'efficacité de ce traitement.
- Le chlorambucil administré en monothérapie est un traitement comparateur jugé acceptable (car il s'agissait d'un traitement standard utilisé lors de la réalisation de cette étude) et constitue une option thérapeutique utilisée en première intention de la LLC, au Québec chez les patients qui ne peuvent pas recevoir un traitement à base de fludarabine. Toutefois, l'utilisation des associations obinutuzumab / chlorambucil ou rituximab / chlorambucil aurait été plus appropriée, selon la pratique clinique actuelle.

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 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).

- La dose de chlorambucil administrée, variant de 0,5 mg/kg à 0,8 mg/kg, est jugée adéquate.

Les résultats démontrent que l'ibrutinib, comparativement au chlorambucil, améliore significativement la survie médiane sans progression, chez les patients atteints de LLC en première intention de traitement. La médiane de survie sans progression n'est pas atteinte chez les sujets recevant l'ibrutinib, tandis qu'elle est de 18,9 mois chez ceux recevant le chlorambucil. Cela correspond à une diminution de 84 % du risque de progression ou de décès, ce qui est jugé important et cliniquement significatif. Le pourcentage de patients en vie et chez qui la maladie n'a pas progressé à 18 mois est en faveur de l'ibrutinib (90 % contre 52 %). Les résultats sur la survie médiane sans progression observés par les investigateurs corroborent ceux du comité indépendant. Par ailleurs, les résultats d'analyses de sous-groupes montrent que l'effet favorable de l'ibrutinib sur la survie sans progression est observé quelles que soient les caractéristiques de base des patients.

Les résultats montrent que l'ibrutinib permet à une proportion significative de patients d'obtenir une réponse tumorale objective, comparativement au chlorambucil. Peu de réponses complètes sont toutefois observées. Les médianes de survie globale ne sont pas atteintes dans les deux groupes. Le pourcentage de patients en vie à 24 mois est en faveur de l'ibrutinib (98 % contre 85 %). Cela correspond à une diminution de 84 % du risque de décès en faveur de l'ibrutinib comparativement au chlorambucil. Il est à noter qu'aucune donnée de survie provenant de l'essai de prolongation n'est actuellement disponible. De plus, 84 % et 45 % des patients initialement anémiques ont vu leur concentration moyenne d'hémoglobine s'améliorer avec l'ibrutinib et le chlorambucil, respectivement. Une amélioration du décompte plaquettaire a été rapportée chez 77 % et 43 % des patients thrombocytopéniques ayant respectivement reçu l'ibrutinib et le chlorambucil. Ces deux derniers paramètres sont jugés importants dans le contexte du traitement de la LLC.

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'ibrutinib comparativement au chlorambucil sont : la diarrhée (42 % contre 17 %), la fatigue (30 % contre 38 %), la toux (22 % contre 15 %), les nausées (22 % contre 39 %), l'œdème périphérique (19 % contre 9 %), la sécheresse oculaire (17 % contre 5 %), l'arthralgie (16 % contre 7 %) et la neutropénie (16 % contre 23 %). Les principaux effets indésirables de grade 3 ou plus relatifs à l'ibrutinib sont : la neutropénie (10 %), l'anémie (6 %) et l'hypertension (4 %). La neutropénie (18 %), l'anémie (8 %) et la thrombocytopénie (6 %) sont ceux mentionnés avec le chlorambucil. Une fibrillation auriculaire et une hémorragie majeure ont été rapportées chez respectivement 6 % et 4 % des patients recevant l'ibrutinib. La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est inférieure dans le groupe recevant l'ibrutinib (9 % contre 23 %). Trois décès ont été signalés dans le groupe ibrutinib et 17, dans le groupe chlorambucil. L'ibrutinib entraîne des effets indésirables fréquents, dont certains sont graves, mais apparaissent généralement tolérables, car leur prise en charge par une interruption du traitement ou une réduction de la dose permet de réduire leur fréquence et leur gravité.

L'abrégé de Ghia présente les données de qualité de vie obtenues chez les patients de l'étude RESONATE-2. Les questionnaires utilisés, soit le *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-Fatigue) et l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLC-C30, sont reconnus et validés. Notons toutefois que la proportion de sujets ayant rempli les questionnaires à chacune des évaluations n'est pas mentionnée, ce qui

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 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).

limite l'interprétation des résultats. Il en ressort notamment que le score de santé globale et celui lié à la fatigue s'améliorent dans le groupe ibrutinib, tandis qu'ils semblent diminuer légèrement dans le groupe chlorambucil par rapport aux valeurs de base. Une différence en faveur de l'ibrutinib est observée au regard de ces paramètres respectifs ($p = 0,0002$ et $p = 0,0004$). À noter que l'absence d'insu a pu entraîner une surestimation des bénéfices par les patients en faveur du traitement à l'étude. Néanmoins, l'ibrutinib ne semble pas avoir d'effet négatif sur la qualité de vie des patients et pourrait même l'améliorer, comparativement au chlorambucil.

L'étude PCYC-1102 est un essai de phase Ib/II à devis ouvert, multicentrique et non comparatif, qui a pour but d'évaluer l'innocuité de l'ibrutinib et son efficacité chez 132 patients atteints d'une LLC ou d'un LPL. La plupart d'entre eux présentaient une maladie récidivante ou réfractaire ($n = 101$), les autres n'avaient jamais reçu de traitement ($n = 31$). Après un suivi médian de 3 ans, il ressort chez les patients n'ayant jamais été traités que le pourcentage de réponse tumorale objective est de 84 %. Les médianes de survie sans progression et de survie globale ne sont pas atteintes, mais 97 % des sujets sont toujours en vie à 30 mois. Les principaux effets rapportés, de grade 3 ou plus, sont l'hypertension (23 %) et la diarrhée (16 %). Bien qu'il soit difficile de tirer des conclusions de cet essai de très faible niveau de preuve, les données en matière d'efficacité et d'innocuité corroborent celles rapportées dans l'étude RESONATE-2.

Comparaison entre l'ibrutinib et l'association obinutuzumab / chlorambucil

Il n'existe pas d'étude comparant directement l'efficacité et l'innocuité de l'ibrutinib à celles de l'association obinutuzumab / chlorambucil pour le traitement de première intention de la LLC. Par conséquent, les données actuelles ne permettent pas d'évaluer adéquatement les bénéfices cliniques de l'ibrutinib par rapport à l'option privilégiée actuellement en première intention de traitement de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine. Notons que l'association obinutuzumab / chlorambucil a démontré un avantage sur la survie globale des patients comparativement au chlorambucil chez cette population. En effet, une diminution de 53 % du risque de décès en faveur de cette association a été observée (Goede juillet 2015).

Besoin de santé

L'âge, le statut de performance, les comorbidités et la préférence des patients sont des facteurs qui influencent le choix du traitement de première intention de la LLC symptomatique. Actuellement, chez les patients qui ne peuvent pas recevoir un traitement à base de fludarabine en raison de sa toxicité (âge avancé, moins bon état de santé général ou présence de comorbidités), l'option de traitement privilégiée est l'association obinutuzumab / chlorambucil. Le chlorambucil en monothérapie ou en association avec la prednisone ainsi que la bendamustine en monothérapie sont également des options de traitement. L'association rituximab / chlorambucil représente également une option, mais n'est pas homologuée par Santé Canada pour traiter cette condition, ni inscrite sur la *Liste des médicaments - Établissements*.

L'ibrutinib constituerait une option thérapeutique additionnelle en première intention de la LLC chez les patients qui ne présentent pas de délétion 17p et qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine. Son mécanisme d'action diffère de celui des options utilisées actuellement. Il s'administre jusqu'à la progression de la maladie comparativement à l'association obinutuzumab / chlorambucil qui est utilisée pour un maximum

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 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).

de 6 cycles. Il est à noter que les contre-indications à recevoir l'association obinutuzumab / chlorambucil sont rares et les intolérances graves rencontrées avec ce produit, telles les réactions à la perfusion, sont prises en charge. Ainsi, l'ibrutinib pourrait être employé, selon la préférence des patients. Cependant, il ne pourra pas être administré en deuxième intention s'il a été administré auparavant. Ce traitement comblerait donc un certain besoin de santé. Toutefois, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative, qui a pour but de permettre au patient de vivre plus longtemps.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'ibrutinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention de la LLC chez les patients qui ne présentent pas de délétion 17p et qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine.

Motifs de la position unanime

- Les données provenant de l'étude RESONATE-2 permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'ibrutinib pour le traitement de première intention de la LLC chez ces patients.
- L'ibrutinib améliore significativement la survie médiane sans progression comparativement au chlorambucil (médiane non atteinte contre 18,9 mois). Une diminution de 84 % du risque de progression ou de décès est observée, ce qui est jugé cliniquement important.
- La réduction du risque de décès à 24 mois est estimée à 84 % avec l'ibrutinib.
- L'ibrutinib permet à une proportion significative de patients d'obtenir une réponse tumorale objective comparativement au chlorambucil (86 % contre 35 %).
- L'ibrutinib entraîne des effets indésirables fréquents, dont certains sont graves, mais apparaissent généralement tolérables, car leur prise en charge permet de réduire leur fréquence et leur gravité.
- L'ibrutinib ne semble pas avoir d'effet négatif sur la qualité de vie des patients et pourrait même l'améliorer, comparativement au chlorambucil.
- Aucune donnée ne permet de quantifier l'ampleur de l'effet de l'ibrutinib par rapport à l'association obinutuzumab / chlorambucil actuellement privilégiée en première intention de la LLC chez cette population.
- L'ibrutinib représenterait une option thérapeutique additionnelle en première intention de la LLC. Ce médicament pourrait être utilisé selon la préférence des patients et donc, comblerait un certain besoin de santé.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 140 mg d'ibrutinib est de 90,65 \$. Le coût pour 28 jours de traitement, à raison d'une dose de 420 mg par jour, est de 7 615 \$. Il est supérieur à celui de l'association obinutuzumab / chlorambucil (7 082 \$), de la bendamustine (4 375 \$) ou du chlorambucil (48 \$). Il est à noter que ces dernières thérapies intraveineuses sont administrées pendant un maximum de 6 cycles de 28 jours, contrairement à l'ibrutinib qui est donné jusqu'à ce que la maladie progresse ou qu'une toxicité inacceptable apparaisse. Ces coûts sont calculés pour une personne de 70 kg ou qui a une surface corporelle de 1,73 m².

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 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).

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'ibrutinib comparativement au chlorambucil pour le traitement de première intention de la LLC chez les patients pour lesquels les régimes à base de fludarabine sont jugés inappropriés. Entre autres, cette analyse :

- s'appuie principalement sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude RESONATE-2 et sur les données de survie du chlorambucil provenant d'une méta-analyse (Ladyzynski 2015);
- repose sur des hypothèses émises sur la survie relative à long terme de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil.

Dans l'ensemble, cette analyse pharmacoéconomique comporte des limites importantes et n'a pas été retenue par l'INESSS pour les raisons suivantes :

- La comparaison effectuée est peu informative de l'efficacité de l'ibrutinib à cette intention de traitement. L'association obinutuzumab / chlorambucil aurait été un meilleur comparateur, compte tenu que c'est l'option thérapeutique actuellement privilégiée en première intention.
- Le recours aux données issues d'une méta-analyse afin de pallier l'immaturité des données de survie de l'étude RESONATE-2 entache fortement la validité des résultats pharmacoéconomiques générés.
- Les hypothèses émises en ce qui a trait au maintien à long terme des bénéfices de survie de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil sont jugées peu plausibles et hautement incertaines, notamment en raison de l'usage subséquent de l'ibrutinib chez les patients traités par le chlorambucil en première intention de traitement. Les résultats issus de l'étude de prolongation (PCYC-1116-CA) pourraient permettre de mieux étayer ces hypothèses.

L'INESSS constate par ailleurs que le coût de traitement avec l'ibrutinib pourrait être beaucoup plus élevé que celui de l'association obinutuzumab / chlorambucil, et ce, sans qu'un bénéfice clinique incrémental ait été démontré par rapport à celui-ci. Pour illustrer ce constat, un scénario supposant une survie sans progression de la maladie similaire entre ces deux traitements est présenté. Dans ce scénario, pour une durée médiane de 31,1 mois (Goede décembre 2015), le coût en médicaments de l'association obinutuzumab / chlorambucil serait de 42 491 \$, tandis qu'il serait de 257 253 \$ avec l'ibrutinib, ce qui représente un différentiel d'environ 215 000 \$.

Notons qu'un paramètre d'importance dans la LLC n'est pas considéré dans ce scénario, soit celui du délai avant l'amorce d'un traitement de deuxième intention. Il était de 51,1 mois en médiane avec l'association obinutuzumab / chlorambucil (Goede décembre 2015), ce qui signifie un délai supplémentaire sans traitement actif pour un patient aux prises avec une maladie en progression et admissible à recevoir un autre traitement. En considérant ce paramètre dans l'équation, le différentiel de coût entre l'ibrutinib et l'association obinutuzumab / chlorambucil pourrait être encore plus important.

L'INESSS tient aussi à préciser que dans l'analyse pharmacoéconomique du fabricant, la survie moyenne sans progression avec l'ibrutinib est estimée à ■■■ mois, représentant un coût en médicament de près 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 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).

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)

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire relative au remboursement de l'ibrutinib en traitement de première intention de la LLC chez les patients pour lesquels les régimes à base de fludarabine sont jugés inappropriés. L'analyse repose notamment sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses découlant de l'opinion d'experts. Dans cette analyse, il est supposé que :

- 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 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).

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication de paiement à Imbruvica^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients pour lesquels les régimes à base de fludarabine sont jugés inappropriés

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant	RAMQ	2 506 298 \$	5 783 256 \$	9 520 014 \$	17 809 568 \$
	Nombre de personnes	43	94	147	147 ^b
INESSS	RAMQ	8 442 180 \$	18 197 588 \$	25 889 352 \$	52 529 120 \$
	Nombre de personnes	90	194	314	314 ^b
IMPACT NET					
Fabricant ^a	RAMQ	2 495 126 \$	5 770 026 \$	9 506 196 \$	17 771 348 \$
	Établissements	-1 013 428 \$	-1 33 270 \$	-1 281 082 \$	-3 527 780 \$
	Total	1 481 698 \$	4 536 756 \$	8 225 114 \$	14 243 568 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			6 907 011 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			25 467 921 \$
INESSS ^c	RAMQ	8 476 470 \$	18 288 857 \$	26 025 123 \$	52 790 450 \$
	Établissements	-2 296 350 \$	-2 679 075 \$	-3 036 285 \$	-8 011 710 \$
	Total	6 180 120 \$	15 609 782 \$	22 988 838 \$	44 778 740 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d			31 981 083 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e			59 871 774 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse qu'une proportion de personnes poursuivraient leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste, le cas échéant.
- d Les estimations s'appuient sur des parts de marché inférieures (35 %, 40 % et 40 %), ainsi que sur une durée de traitement plus faible (22 mois).
- e Les estimations reposent sur des parts de marché supérieures (50 %, 55 % et 60 %), ainsi que sur une durée de traitement plus élevée (36 mois).

Dans l'ensemble, l'INESSS a modifié plusieurs hypothèses, notamment :

- Nombre de personnes admissibles à recevoir l'ibrutinib : celui retenu par le fabricant est jugé faible. Dans ses analyses, l'INESSS retient un nombre beaucoup plus élevé de nouvelles personnes, soit 225, 232 et 239, estimations effectuées notamment à partir des plus récentes données de facturation de la RAMQ. Cette modification augmente de façon importante les coûts.
- Taux d'adhésion au traitement : Considérant le profil d'innocuité favorable de l'ibrutinib et les conséquences graves d'une maladie non contrôlée, l'INESSS retient dans ses analyses un taux d'adhésion de 100 %. Cette modification augmente de façon importante les coûts.
- Durée de traitement avec l'ibrutinib : Une durée moyenne plus courte (■ mois) est retenue, celle-ci estimée à partir du modèle pharmacoéconomique du fabricant. Notons que ce paramètre est très incertain. Il a donc fait l'objet d'analyses de sensibilité.
- Parts de marché de l'ibrutinib : En raison de sa voie d'administration facilitante, des parts de marché plus élevées et fixées à 40 %, à 45 % et à 50 % sont supposées.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 52,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'ajout d'une indication de paiement à l'ibrutinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse qu'un total de 314 personnes seraient

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 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).

traitées au cours de ces années (moyenne de 199 personnes par année). L'ajout de cette indication entraînerait aussi des économies de 8 M\$ au sein du budget des établissements; elles seraient surtout associées à une réduction de l'usage de l'association obinutuzumab / chlorambucil. L'impact budgétaire net serait donc de 44,8 M\$ (moyenne de 14,9 M\$ / an) au cours des 3 prochaines années.

À titre informatif et selon les données de facturation de la RAMQ, pour la période allant du 1^{er} juillet 2015 au 1^{er} novembre 2016, 205 personnes ont reçu de l'ibrutinib en deuxième intention de traitement de la LLC ou plus, ce qui représente un coût de 11,5 M\$.

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication et exemples économiques

L'ajout d'une indication de paiement à l'ibrutinib, dont le coût de traitement individuel est très élevé, équivaut à un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 14,9 M\$ pour le traitement de 105 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 signifier des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication de paiement à ce médicament.

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication de paiement à Imbruvica^{MC} – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 14 926 247 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients pour lesquels les régimes à base de fludarabine sont jugés inappropriés	75 006 \$ en coût additionnel annuel moyen par personne	199 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$ / heure	216 322 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	64 641 \$ / place	231 places
Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$ / lit	220 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	232 \$ / jour	64 337 jours

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la section qui suit proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

Les personnes atteintes de LLC sont confrontées à un pronostic sombre à court ou moyen terme, tant en ce qui concerne leur qualité de vie que leur espérance de vie. Les patients rapportent souvent un état de fatigue constant et important. De plus, les incertitudes liées au futur et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress et dépression. Les personnes atteintes sont souvent forcées d'interrompre leurs activités et de s'isoler socialement afin d'éviter les infections. Chez celles qui ne peuvent pas recevoir de chimiothérapie à base de fludarabine, il existe un besoin de recourir à nouveaux traitements efficaces et sécuritaires. Avoir la possibilité de choisir un traitement parmi diverses options

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 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).

offertes est considéré comme essentiel. De plus, la majorité des patients se disent prêts à tolérer des effets indésirables qui peuvent être pris en charge si cela peut améliorer leur fonctionnement quotidien global. En considérant que les effets indésirables de l'ibrutinib peuvent être gérés, ce produit correspond au besoin thérapeutique recherché. De plus, un traitement à prendre par voie orale est avantageux pour les patients et leur entourage puisqu'ils n'auront pas à se déplacer à l'hôpital pour le recevoir.

Perspective du clinicien

L'ibrutinib constitue une option thérapeutique additionnelle, qui utilise un nouveau mécanisme d'action, en traitement de première intention des patients atteints d'une LLC qui ne sont pas admissibles à recevoir de chimiothérapie à base de fludarabine. L'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité de cette thérapie repose sur des données de niveau de preuve acceptable. L'ampleur de l'effet observé sur la survie sans progression par rapport au chlorambucil est considérée comme importante. Cependant, aucune donnée ne permet de quantifier avec précision l'ampleur des bénéfices cliniques par rapport à l'association obinutuzumab / chlorambucil utilisée actuellement chez ces patients. Le profil d'innocuité de l'ibrutinib est connu et peut être pris en charge. De plus, ce produit s'administre par voie orale, ce qui présente un avantage pour le patient et nécessite moins de ressources hospitalières. Ainsi, l'ibrutinib pourrait être utilisé selon la préférence des patients en première intention. Toutefois, ils ne pourront pas le recevoir en deuxième intention s'il a été administré auparavant. Notons également que l'association obinutuzumab / chlorambucil ne peut pas être administrée en deuxième intention.

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 de médicaments.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et de 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 et que le traitement doit être cessé dès que la maladie commence à progresser.

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 modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire

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 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).
--

d'espérer la publication de données de meilleure qualité et 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 personnes atteintes de LLC 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 autre type 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 qui rendent le débat démocratique possible : 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 ainsi 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.

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 que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu

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 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).

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'ibrutinib représente une option thérapeutique qui peut être jugée importante, puisqu'elle permet d'améliorer de façon cliniquement importante la survie médiane sans progression comparativement au chlorambucil chez les patients atteints de LLC en première intention de traitement. De plus, l'ibrutinib semble prolonger la vie des patients et pourrait même améliorer leur qualité de vie par rapport au chlorambucil. Cependant, l'association obinutuzumab/chlorambucil est utilisée actuellement à ce stade de la maladie et aucune donnée ne permet de comparer les bénéfices cliniques de l'ibrutinib par rapport à ce traitement. Ainsi, 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 à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis qu'il n'est pas raisonnable d'ajouter d'indication reconnue à Imbruvica^{MC} sur les listes des médicaments en traitement de première intention de la LLC.

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

Motifs de la position unanime

- L'ibrutinib améliore significativement la survie médiane sans progression comparativement au chlorambucil (médiane non atteinte contre 18,9 mois). Une diminution de 84 % du risque de progression ou de décès est observée, ce qui est jugé cliniquement important.
- La réduction du risque de décès à 24 mois est estimée à 84 % avec l'ibrutinib.
- L'ibrutinib entraîne des effets indésirables fréquents, dont certains sont graves, mais apparaissent généralement tolérables, car leur prise en charge permet de réduire leur fréquence et leur gravité.
- Par rapport au chlorambucil, l'ibrutinib ne semble pas nuire à la qualité de vie des patients et pourrait même l'améliorer.
- Aucune donnée ne permet de quantifier l'ampleur de l'effet de l'ibrutinib par rapport à l'association obinutuzumab / chlorambucil actuellement privilégiée en première intention de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine.
- L'ibrutinib représenterait une option thérapeutique additionnelle en première intention de la LLC. Ce médicament pourrait être utilisé selon la préférence des patients et donc, comblerait un certain besoin de santé.
- Le coût de 28 jours de traitement avec l'ibrutinib, qui s'administre jusqu'à ce que la maladie progresse, est de 7 615 \$. Celui-ci est jugé très élevé.
- L'analyse pharmacoéconomique soumise par le fabricant ne permet pas d'évaluer l'efficacité de l'ibrutinib en première intention de traitement de la LLC.
- Son coût de traitement potentiellement très élevé par rapport à l'association

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 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).

obinutuzumab / chlorambucil n'est pas justifié par un bénéfice clinique incrémental démontré.

- L'usage de ce médicament engendrerait d'importants coûts pour le système de santé québécois, de l'ordre de 44,8 M\$ pour les 3 premières années suivant l'ajout de cette indication.
- À la lumière de l'ensemble de ces éléments, une recommandation de refus d'ajout d'une indication est justifiée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et coll.** Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373(25):2425-37.
- **Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et coll.** Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-ibrutinib. *Blood* 2015; 125(16):2497-506.
- **Goede V, Fischer K, Engelke A, et coll.** Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: Updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. Juillet 2015;29(7):1602-4.
- **Goede V, Fischer K, Bosch F, et coll.** Updated Survival Analysis from the CLL11 Study: Obinutuzumab Versus Rituximab in Chemoimmunotherapy-Treated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. Décembre 2015 126(23):1733.
- **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et coll.** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia : A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111(12):5446-56.
- **Ladzynski P, Molik M, Foltynski P.** A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(2):77-93.

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 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).

IMBRUVICA^{MC} – Macroglobulinémie de Waldenström

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Imbruvica

Dénomination commune : Ibrutinib

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Capsule

Teneur : 140 mg

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

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à 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 Imbruvica^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström (MW).

À l'intention du public

Imbruvica^{MC} est un médicament qui est notamment utilisé pour traiter la macroglobulinémie de Waldenström, une forme rare de cancer des ganglions qui progresse généralement lentement et qui est incurable. L'âge moyen des personnes atteintes de ce type de cancer se situe entre 64 ans et 75 ans et leur espérance de vie est d'environ 8 ans.

Pour recevoir Imbruvica^{MC}, les personnes atteintes d'une macroglobulinémie de Waldenström doivent avoir déjà pris au moins un autre traitement. Tout comme les autres traitements actuels, Imbruvica^{MC} ne vise qu'à ralentir la progression de la maladie et à améliorer le confort des patients. Actuellement, le Rituxan^{MC} seul ou associé avec des chimiothérapies est l'option de traitement privilégiée. Malheureusement, ces traitements entraînent des effets indésirables graves et l'efficacité de la plupart d'entre eux est peu documentée pour le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström.

Comme cette maladie est rare, il est difficile de mener des études de qualité. Ainsi, les études que l'INESSS exige habituellement pour évaluer la valeur thérapeutique des médicaments ne peuvent pas être réalisées. L'évaluation a donc été faite à partir d'une étude de faible niveau de preuve et les résultats portent à croire que le traitement a un effet sur 90 % des patients et que 72 % d'entre eux obtiennent une réponse majeure. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de comparer les bénéfices cliniques d'Imbruvica^{MC} à ceux des traitements administrés au Québec.

Le coût de traitement par patient avec Imbruvica^{MC} est très élevé et beaucoup plus important que celui des traitements actuellement utilisés. Sur la base des données disponibles, il n'a pas été possible d'évaluer l'efficacité d'Imbruvica^{MC}. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des 3 prochaines années, l'ajout d'une indication de paiement à Imbruvica^{MC} entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 7,1 millions de dollars au sein du système de santé, pour le traitement de 53 personnes.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance pour les patients et leurs proches 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 afin de permettre d'aider le plus de personnes possible dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque 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 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).

prix du médicament est très élevé par rapport aux bienfaits démontrés, l'INESSS recommande au ministre de ne pas ajouter d'indication reconnue à Imbruvica^{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 à 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

L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). Cette dernière est l'une des protéines essentielles des voies de signalisation du récepteur de l'antigène des lymphocytes B. Cette voie est notamment impliquée dans la prolifération, la survie et l'écotaxie des lymphocytes B. L'ibrutinib s'administre par voie orale et est notamment indiqué « dans le traitement des patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) ». Actuellement, l'ibrutinib est inscrit aux listes des médicaments pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, selon certaines conditions. Il s'agit de la première évaluation d'Imbruvica^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La MW, également appelée lymphome lymphoplasmocytaire, est une forme rare de lymphome B indolent et incurable. L'étiologie de la maladie est inconnue, mais celle-ci se caractérise par l'infiltration de cellules lymphoplasmocytaires dans la moelle osseuse et la surproduction d'immunoglobuline de type M (IgM) dans le sérum, ce qui cause notamment de l'anémie, de l'hyperviscosité sanguine, des saignements, des neuropathies et des organomégalies. Au Québec, en 2016, il est estimé qu'environ 1 870 nouveaux cas de lymphomes non hodgkinien seront diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 670 personnes. Notons que la MW compte pour environ 1,1 % à 4% de ces cas. Ce type de cancer touche davantage les hommes que les femmes, l'âge médian au diagnostic se situe entre 64 ans et 75 ans et la survie médiane est d'environ 8 ans (Chakraborty 2015, Dimopoulos 2016).

Plus du quart des patients atteints d'une MW sont asymptomatiques au moment du diagnostic; l'observation vigilante est l'approche standard préconisée chez ces derniers et leur taux de mortalité est équivalent à celui de la population générale (Oza 2015). L'amorce d'une thérapie est recommandée lorsque les patients deviennent symptomatiques. L'option de traitement alors privilégiée est le rituximab (Rituxan^{MC}), administré en monothérapie ou en association avec des chimiothérapies, le plus souvent à base d'agents alkylants, d'analogues de nucléosides ou d'inhibiteurs du protéasome. Il n'existe aucun traitement de référence lorsque la maladie est en rechute ou réfractaire et les traitements administrés sont à visée palliative dans le but 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 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).

maintenir ou d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie. L'âge, le statut de performance, les comorbidités, le délai avant la progression de la maladie, les préférences des patients et les traitements autorisés selon les établissements de santé sont des facteurs qui influencent le choix thérapeutique. Au Québec, plusieurs traitements à base de rituximab dont les protocoles R-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), R-fludarabine, DRC (dexaméthasone, rituximab, cyclophosphamide), R-bortézomib (Velcade^{MC}), BDR (bortézomid, dexaméthasone, rituximab) et R-bendamustine (Treanda^{MC}) peuvent être administrés chez ces personnes. La plupart des traitements administrés en deuxième intention ou plus ne sont toutefois pas homologués par Santé Canada pour traiter cette condition.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude PCYC-1118E (Treon 2015) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude PCYC-1118E est un essai de phase II à devis ouvert, multicentrique et non comparatif, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ibrutinib chez 63 adultes atteints d'une MW nécessitant un traitement (Anderson 2012). Ceux-ci devaient avoir reçu au moins un traitement antérieur et présenter un indice fonctionnel, selon l'ECOG, de 0 à 2. L'ibrutinib était administré par voie orale à raison d'une dose de 420 mg une fois par jour, et ce, jusqu'à la progression de la maladie, à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou pendant un maximum de 3 ans. En présence d'effets indésirables significatifs liés au traitement, son administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée selon un protocole prédéfini. Le paramètre d'évaluation principal était le taux de réponse globale, défini comme tous types de réponses amenant une réduction d'au moins 25 % du niveau sérique d'IgM, évalué par les investigateurs. Selon la méthodologie de Simon, l'hypothèse nulle était rejetée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) était supérieure à 32 %. L'analyse principale a été effectuée après un suivi médian de 14,7 mois (monographie de produit 2016, EMEA 2016). Une mise à jour des données a été réalisée lorsque la durée médiane de traitement a atteint 19,1 mois (Treon). Les principaux résultats, obtenus sur la population ayant reçu au moins une dose d'ibrutinib, figurent 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 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).
--

Principaux résultats d'efficacité de l'étude PCYC-1118E (Treon 2015)

Paramètre d'efficacité	Ibrutinib (n = 63)	
	Pourcentage de patients, taux ou durée	Intervalle de confiance à 95 % ou valeur p
ANALYSE PRINCIPALE (SUIVI MÉDIAN DE 14,7 MOIS – DURÉE MÉDIANE DE TRAITEMENT DE 11,7 MOIS)^a		
Réponse globale ^b selon les investigateurs	87,3 %	76,5 % à 94,4 %
Réponse globale ^b selon le comité indépendant	82,5 %	70,9 % à 90,9 %
Réponse majeure ^{c,d}	69,8 %	57,0 % à 80,8 %
ANALYSE SUPPLÉMENTAIRE (SUIVI MÉDIAN NON DISPONIBLE – DURÉE MÉDIANE DE TRAITEMENT DE 19,1 MOIS)		
Réponse globale ^b	90,5 %	80 % à 96 %
Réponse majeure ^c	73,0 %	60 % à 83 %
Réponse complète ^e	0 %	n.d.
Durée médiane de la réponse	Non atteinte	0,03+ mois à 18,5+ mois
Taux sérique médian d'IgM Avant l'amorce du traitement Au moment de la meilleure réponse	3 520 mg/dl 880 mg/dl	p < 0,001
Survie médiane sans progression	Non atteinte	Non estimable
Survie sans progression estimée à 24 mois	69,1 %	53 % à 81 %
Survie médiane globale	Non atteinte	Non estimable
Survie globale estimée à 24 mois	95,2 %	86 % à 98 %

a Ces résultats proviennent de la monographie de produit (2016) et de l'European Medicines Agency (2015).

b Pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 25 % du niveau d'IgM sérique, déterminée selon les critères d'évaluation de l'*International Workshop on Waldenström Macroglobulinemia* (IWWM) (Anderson, 2012).

c Pourcentage de patients ayant une réduction d'au moins 50 % du niveau d'IgM sérique, selon les critères d'évaluation de l'IWWM (Anderson).

d Résultats d'évaluation selon les investigateurs

e Pourcentage de patients ayant une réponse complète, selon les critères d'évaluation de l'IWWM (Anderson)

n.d. Non disponible

IgM Immunoglobuline de type M

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

- Il s'agit d'une étude de faible niveau de preuve : étude de phase II, sans insu et sans traitement comparateur qui inclut un petit nombre de sujets. La présence de multiples biais (sélection, détection, information) est possible, ce qui limite la portée des résultats. Ces derniers sont jugés exploratoires.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian d'environ 63 ans et un ECOG de 0 (75 %). Environ 59 % des patients avaient une anémie, 59 %, une adénopathie et 11 %, une splénomégalie. Les participants avaient reçu en médiane 2 traitements et 40 % avaient une maladie réfractaire au dernier

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 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).

traitement administré. Notons qu'aucun patient n'avait un ECOG de 2.

- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie. Mentionnons toutefois que certains des traitements administrés antérieurement dans l'étude PCYC-1118E, notamment la bendamustine, le bortézomib et l'évérolimus, ne sont pas ou peu administrés au Québec pour le traitement de la MW.
- Le paramètre d'évaluation principal est le taux de réponse globale. Il s'agit d'un paramètre d'évaluation jugé pertinent dans le contexte de la MW, car selon les experts consultés, le niveau d'IgM sérique est un facteur de prédiction de l'évolution clinique de la maladie.
- Le taux de réponse globale a été évalué par les investigateurs, mais un comité indépendant a révisé les données.
- Une méthodologie en deux étapes, de Simon, a été utilisée pour la réalisation de cet essai, menant au recrutement d'un nombre suffisant de patients, ce qui est jugé acceptable. D'ailleurs, cette méthode exploratoire pour la réalisation d'essai clinique de phase II est approuvée par les autorités réglementaires telles que la *Food and Drug Administration* et Santé Canada.

Les résultats de l'analyse principale indiquent que 87,3 % des patients atteints d'une MW obtiennent une réponse globale avec l'ibrutinib. L'objectif principal de l'étude est atteint, car la borne inférieure de l'IC95 % est supérieure à 32 %. Ce résultat est jugé cliniquement significatif, et ce, particulièrement dans une cohorte où 40 % des patients étaient réfractaires à leur dernier traitement. Par ailleurs, il est appuyé par l'évaluation réalisée par le comité indépendant. Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinis indiquent que les taux de réponse sont relativement semblables indépendamment des caractéristiques de base des patients, à l'exception de ceux dont la tumeur est porteuse d'une mutation MYD88^{L265P} et de ceux porteurs d'une double mutation (MYD88^{L265P} et CXCR4) qui semblent avoir une meilleure réponse. La faible puissance statistique de ces sous-analyses ne permet pas de tirer des conclusions différentes de celles de la population totale. De plus, les réponses surviennent rapidement, soit 4 semaines et 8 semaines en médiane pour l'apparition d'au moins une réponse mineure ou partielle respectivement, et celles-ci semblent durables, la médiane n'étant pas atteinte après 19,1 mois de traitement médian. Il est à noter cependant qu'aucune réponse complète n'a été obtenue, mais une réponse majeure a été observée par une proportion jugée élevée de patients. Quant aux survies sans progression et globale, les médianes ne sont pas atteintes au moment de la mise à jour de l'étude, et des données à plus long terme sont nécessaires afin de bien évaluer ces paramètres. L'INESSS est d'avis qu'en l'absence de données comparatives, il lui est toutefois impossible de quantifier l'ampleur du bénéfice par rapport aux traitements administrés à ce stade de la maladie. À cet effet, certains essais cliniques réalisés avec d'autres traitements administrés chez des patients atteints de MW naïfs ou récidivants/réfractaires semblent indiquer des taux de réponse de même ordre de grandeur que ceux obtenus avec l'ibrutinib (Leblond 2016, Oza).

En matière d'innocuité, les principaux effets indésirables de grades 2 ou plus les plus fréquemment rapportés avec l'ibrutinib sont les neutropénies (22 %), les thrombocytopénies (14 %), les pneumonies (8 %) et l'anémie (6 %). Les principaux effets indésirables de grade 3 ou 4 sont les neutropénies (15 %) et les thrombocytopénies (13 %). Notons que plus de 75 % de ces effets indésirables surviennent chez des patients ayant reçu au moins 3 traitements au préalable. Environ 6 % des patients ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables et une réduction de la dose est survenue chez 16 % d'entre eux. L'ibrutinib entraîne des effets indésirables fréquents, mais apparaissent généralement tolérables car leur

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 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).

prise en charge par une interruption du traitement ou une réduction de la dose permet de réduire leur fréquence et leur gravité. Aucune donnée de qualité de vie n'est rapportée.

Besoin de santé

Il n'existe pas de traitement standard en deuxième intention ou plus quant à la MW récidivante ou réfractaire. Actuellement, plusieurs traitements à base de rituximab peuvent être administrés lorsque la maladie récidive, selon la capacité des personnes à les recevoir; ceux-ci s'avèrent souvent trop agressifs chez les patients plus âgés ou qui présentent des comorbidités. Les patients dont la maladie est réfractaire au rituximab n'ont quant à eux pas d'option thérapeutique. Notons également que la plupart des traitements ne sont pas homologués par Santé Canada pour traiter cette condition. De surcroît, certains sont difficilement accessibles dans les établissements de santé. Ainsi, les patients atteints présentent un grand besoin de santé. Les données analysées portent à croire que l'ibrutinib pourrait répondre à ce besoin, et ce, plus particulièrement chez les patients dont la maladie est réfractaire.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que l'ibrutinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de deuxième intention ou plus de la MW.

Motifs de la position majoritaire

- Les données permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'ibrutinib dans le traitement de la MW récidivante ou réfractaire.
- Bien qu'il s'agisse d'une étude dont le niveau de preuve est faible, que les résultats sont exploratoires et qu'une étude de phase III aurait été souhaitable, la MW est une maladie rare pour laquelle il n'existe pas de traitement de référence. De plus, le taux d'IgM sérique est un paramètre objectif qui constitue un facteur de prédiction de l'évolution clinique de la maladie. Notons également qu'aucune étude de phase III n'a été publiée à ce jour sur le traitement de la MW.
- Une proportion jugée importante et cliniquement significative de patients obtient une réponse globale (90,5 %) ou une réponse majeure (73,0 %) avec l'ibrutinib.
- Les réponses surviennent rapidement après l'amorce du traitement et ces dernières semblent durables.
- Le taux d'IgM sérique diminue de façon cliniquement significative.
- L'ibrutinib entraîne des effets indésirables fréquents, dont des troubles hématologiques, mais ces derniers sont connus et leur prise en charge, par une réduction de la dose ou un arrêt temporaire du traitement, permet d'en réduire la gravité et la fréquence. Par conséquent, ce traitement apparaît généralement tolérable.
- Des données de qualité de vie auraient été souhaitables.
- En l'absence de données comparatives, l'ampleur du bénéfice par rapport aux traitements administrés à ce stade de la maladie est toutefois incertaine.
- L'ibrutinib représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait répondre au besoin de santé important existant à ce stade de la maladie, et ce, particulièrement chez les patients qui présentent une maladie réfractaire au rituximab pour laquelle aucune option de traitement n'est disponible.

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 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).

Motifs de la position minoritaire

- L'étude évaluée est de faible niveau de preuve et la présence de multiples biais (sélection, détection, information) entache sa validité interne. La portée des résultats est donc limitée et ceux-ci doivent être considérés exploratoires.
- L'absence de traitement comparateur est déplorée. Bien qu'il s'agisse d'une maladie rare, une étude comparative aurait pu être réalisable.
- L'ibrutinib a un certain effet biologique sur la MW comme en témoignent les taux de réponse globale et de réponse majeure. Toutefois, en l'absence de données comparatives, il est impossible de quantifier l'ampleur du bénéfice par rapport aux autres traitements administrés à ce stade de la maladie. D'ailleurs, les résultats des études sur ces traitements semblent indiquer des taux de réponse de même ordre de grandeur que ceux obtenus avec l'ibrutinib.
- Le suivi est trop court pour une maladie indolente; les données de survie sans progression et de survie globale sont immatures et il est nécessaire d'obtenir des données à plus long terme pour bien évaluer ces paramètres.
- La toxicité de l'ibrutinib est acceptable et les effets indésirables qu'il provoque peuvent être pris en charge. Toutefois, en absence de comparaison avec d'autres traitements, il est difficile de lui accorder un avantage à cet égard.
- L'absence de données de qualité de vie est déplorée.
- Les données sont insuffisantes pour reconnaître la valeur thérapeutique de l'ibrutinib pour le traitement de la MW.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 140 mg d'ibrutinib est de 90,65 \$. Son coût pour 28 jours, à raison d'une dose de 420 mg par jour, est de 7 615 \$. Il est supérieur à celui des protocoles de chimiothérapies à base de rituximab administrés à ce stade de la maladie (4 291 \$ à 5 151 \$). À titre informatif, d'autres associations à base de rituximab telles que R-bendamustine (7 574 \$) et BDR (1 684 \$ à 11 952 \$) sont aussi administrées à ce stade de la maladie. Il est à noter que l'ensemble de ces thérapies sont administrées pendant un maximum de 4 à 8 cycles de 28 jours, à l'exception de l'ibrutinib qui, lui, est administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Ces coûts sont calculés pour une personne qui a une surface corporelle de 1,73 m² et considèrent les pertes en médicament 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'ibrutinib comparativement à un ensemble de traitements chez les patients atteints d'une MW en rechute ou réfractaire. Entre autres, cette analyse :

- s'appuie principalement sur les résultats issus d'une comparaison indirecte non publiée entre les données cliniques de l'étude de Treon sur l'ibrutinib et celles d'une analyse rétrospective non publiée d'examen des dossiers de patients de l'*European Consortium for Waldenstrom's Macroglobulinemia* pour ce qui est des traitements comparateurs;
- retient l'hypothèse qu'en ce qui a trait aux traitements comparateurs, l'efficacité des traitements administrés chez les sujets issus de l'analyse rétrospective européenne est comparable à celle des traitements actuellement offerts en monothérapie ou en association avec d'autres, au Québec à ce stade de la maladie;

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 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).

- intègre des hypothèses quant à la probabilité de décès chez les patients recevant l'ibrutinib pour l'état de survie sans progression et quant à l'efficacité des traitements subséquents.

Dans l'ensemble, l'interprétation des résultats de cette analyse pharmacoéconomique est hasardeuse et cette dernière, ainsi que ses conclusions, n'ont pas été retenues par l'INESSS pour les raisons suivantes :

- Les principaux intrants cliniques de l'analyse, obtenus à partir d'une comparaison indirecte ajustée pour certains facteurs de mauvais pronostic et pour les caractéristiques des sujets des deux études, sont hautement incertains. Ils n'ont pu être validés à l'aide de données probantes.
- Des réserves sont émises quant à l'hypothèse d'une efficacité comparable entre les traitements administrés chez les sujets répertoriés dans l'analyse des dossiers de patients européens et ceux administrés au Québec. Selon la littérature et les experts consultés, l'efficacité relative à ces traitements comparateurs semble sous-estimée, et est d'une ampleur toutefois inconnue.
- Le recours à plusieurs hypothèses visant à pallier l'imaturité des données de l'étude PCYC-1118E, notamment le taux de mortalité dans l'état de survie sans progression jugée équivalent à celui de la population générale pour l'ibrutinib, ne sont pas étayées par des données probantes. Celles-ci entachent fortement les résultats générés.

Étant donné que l'ibrutinib s'administre jusqu'à ce que la maladie progresse, sa durée de traitement peut être très longue. À titre informatif, celle-ci est en moyenne estimée par le fabricant à environ ■■■ mois, ce qui représente un coût moyen par patient de l'ordre de ■■■ \$. Ce coût de traitement est jugé très élevé par rapport aux traitements utilisés au Québec, ceux-ci variant de 19 000 \$ à 49 500 \$, et ce, sans qu'un bénéfice clinique incrémental n'ait été démontré.

En conclusion, les résultats générés par l'analyse pharmacoéconomique soumise sont empreints d'une trop grande incertitude et leur interprétation est hasardeuse. Ainsi, avec l'information disponible, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer l'efficacité de l'ibrutinib pour le traitement des patients atteints d'une MW en rechute ou réfractaire. De surcroît, considérant que le coût du traitement est très élevé et beaucoup plus important que celui des traitements utilisés au Québec, sans qu'un bénéfice clinique incrémental n'ait été démontré, l'INESSS est d'avis qu'il 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

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire relative au remboursement de l'ibrutinib pour le traitement de la MW en rechute ou réfractaire. Celle-ci repose notamment 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 personnes atteintes d'une MW, au Québec, pour l'année 2016 serait de 95. Il augmenterait de ■■■ % chaque année.

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 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).

- De ce nombre, ■■■ % nécessiteraient un traitement de deuxième intention. En considérant une proportion de personnes couvertes par la RAMQ de ■■■ %, ■■■, ■■■ et ■■■ nouvelles personnes seraient admissibles à recevoir l'ibrutinib au cours des 3 prochaines années.
- Les parts de marché de l'ibrutinib seraient de ■■■%, ■■■% et ■■■% respectivement pour les 3 premières années suivant l'ajout de cette indication. Elles proviendraient ■■■■.
- La durée de traitement avec l'ibrutinib serait de ■■■ mois, avec une intensité de la dose de ■■■ %.
- Le taux d'adhésion des patients à leur traitement serait d'environ ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % au cours des 3 prochaines années.

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication de paiement à Imbruvica^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström en rechute ou réfractaire

		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a					
Fabricant	RAMQ	493 424 \$	1 302 100 \$	2 398 585 \$	4 194 109 \$
	Nombre de personnes	8	20	36	36
INESSS	RAMQ	1 392 435 \$	3 063 357 \$	4 084 476 \$	8 540 268 \$
	Nombre de personnes	15	33	53	53
IMPACT NET					
Fabricant ^a	RAMQ	493 112 \$	1 301 780 \$	2 397 961 \$	4 192 853 \$
	Établissements	-176 672 \$	-274 940 \$	-353 344 \$	-804 956 \$
	Total	316 446 \$	1 026 850 \$	2 044 629 \$	3 387 925 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			1 541 250 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			6 217 390 \$
INESSS ^b	RAMQ	1 391 663 \$	3 062 579 \$	4 083 694 \$	8 537 936 \$
	Établissements	-394 145 \$	-482 366 \$	-541 180 \$	-1 417 691 \$
	Total	997 518 \$	2 580 213 \$	3 542 514 \$	7 120 245 \$
	Analyses de sensibilité et autres scénarios	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			3 208 139 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			11 999 353 \$
		Personnes qui a une maladie réfractaire ^e			3 156 186 \$

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

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

c Les estimations retiennent un nombre inférieur de personnes admissibles à recevoir l'ibrutinib (11, 12 et 13 personnes), ainsi qu'une durée de traitement plus faible de 21 mois.

d Les estimations retiennent un nombre supérieur de personnes admissibles à recevoir l'ibrutinib, (32, 34 et 36 personnes), ainsi qu'une durée de traitement plus élevée de 36 mois.

e Les estimations sont effectuées en restreignant l'usage de l'ibrutinib aux personnes ayant une maladie réfractaire au rituximab.

Dans l'ensemble, l'INESSS a modifié plusieurs hypothèses associées à l'analyse d'impact budgétaire, notamment :

- Nombre de personnes admissibles : L'utilisation de données de prévalence pour les années 2 et 3 surestime le nombre de nouvelles personnes admissibles à recevoir l'ibrutinib. Dans ses analyses, l'INESSS retient un nombre beaucoup plus faible, soit de 21, 22 et 23 personnes, estimé notamment à partir de l'incidence de la maladie et des plus récentes données de facturation de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Cette modification diminue de façon importante 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 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).

- Taux d'adhésion au traitement : Considérant le profil d'innocuité favorable de l'ibrutinib et les conséquences graves d'une maladie non contrôlée, l'INESSS retient dans ses analyses un taux d'adhésion de 100 %. Toutefois, une intensité de la dose moyenne de 93 % est supposée, tirée de l'étude de Treon. Cette modification augmente de façon importante les coûts.
- Parts de marché de l'ibrutinib : Compte tenu de l'absence de standard de traitement chez les patients aux prises avec une maladie récidivante ou réfractaire et la possibilité de reporter à une intention de traitement ultérieure l'usage des thérapies actuellement utilisées, des parts de marché plus élevées fixées à 70 %, 80 % et 90 % au cours des 3 prochaines années sont retenues. Cette modification augmente de façon importante les coûts.
- Durée de traitement de l'ibrutinib : Une durée moyenne plus courte (■ mois) est retenue, celle-ci étant estimée à partir du modèle pharmacoeconomique du fabricant. Notons que ce paramètre est très incertain. Il a donc fait l'objet d'analyses de sensibilité.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 8,5 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'ajout d'une indication de paiement à l'ibrutinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse qu'au total, 53 personnes seraient traitées au cours de ces années (moyenne de 34 personnes par année). L'ajout de cette indication entraînerait aussi des économies de 1,4 M\$ au sein du budget des établissements; celles-ci seraient associées à une réduction de l'usage de traitements à base de rituximab, pour un impact budgétaire net de 7,1 M\$ (moyenne de 2,4 M\$ / an). Notons que cet impact est incertain en raison du nombre réel de personnes qui nécessitent un traitement et de la durée moyenne de traitement, qui sont inconnus. Ainsi, selon les analyses de sensibilité effectuées, il pourrait varier de 3,2 M\$ à 12,0 M\$ sur un horizon de 3 ans. Par ailleurs, l'impact budgétaire net pourrait être moins élevé, soit de 3,2 M\$, si l'accès à l'ibrutinib était restreint aux personnes aux prises avec une maladie réfractaire au rituximab pour laquelle aucune option thérapeutique n'est disponible.

Finalement, il faut noter que, selon les données de facturation de la RAMQ pour la dernière année, 14 personnes se sont vues rembourser de l'ibrutinib en traitement de la MW par le biais de la mesure du patient d'exception.

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication et exemples économiques

L'ajout d'une nouvelle indication de paiement à l'ibrutinib, dont le coût de traitement individuel est très élevé, équivaut à un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 2,4 M\$, pour le traitement de 34 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 signifier des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication de paiement à ce 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 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).
--

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication de paiement à Imbruvica^{MC} – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 2 373 415 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement de la macroglobulinémie de Waldenström en rechute ou réfractaire	69 806 \$ en coût additionnel annuel moyen par personne	34 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures pour des soins infirmiers à domicile	69 \$/heure	34 397 heures
Équivalent annuel en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	64 641 \$/place	37 places
Équivalent annuel en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$/lit	35 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	232 \$/jour	10 230 jours

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient dans la section qui suit proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

La majorité des personnes atteintes d'une MW témoignent que leur qualité de vie n'a pas été énormément bouleversée par la maladie. Certains évoquent de la fatigue, un manque d'énergie, des engourdissements ou des picotements dans les extrémités, de la faiblesse, des essoufflements, des douleurs musculaires et articulaires, des sueurs nocturnes et des infections multiples. Ces symptômes ont gêné les patients de façon plus ou moins importante dans l'exécution de leurs activités quotidiennes (travail, voyage, exercices physiques, bénévolat). Bien que les options thérapeutiques disponibles actuellement soient efficaces au début, les rechutes sont fréquentes et les rémissions, de plus en plus courtes. Par ailleurs, ces traitements se composent essentiellement d'immunochimiothérapies qui entraînent des effets indésirables importants, et même très souvent, difficilement tolérables. De plus, ils doivent tous être administrés à l'hôpital. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin de recourir à de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Quoiqu'ils se disent prêts à tolérer des effets indésirables importants pour améliorer leurs chances de survie, l'accès à un médicament qui semble bien toléré par la plupart et qui s'administre par voie orale est avantageux pour les patients et leurs proches aidants, car cela réduit les déplacements à l'hôpital.

Perspective du clinicien

La MW est une maladie indolente. Les traitements ne sont amorcés que lors de l'apparition de symptômes. Ils consistent principalement en diverses polychimiothérapies en association avec du rituximab. Leur usage est toutefois limité par l'apparition de chimiorésistance ou de toxicités importantes qui leur sont associées. De plus, la plupart des traitements n'ont pas l'indication de Santé Canada ou n'ont pas été évalués par l'INESSS, ce qui rend difficile leur accessibilité en milieu hospitalier. De surcroît, en présence d'une maladie réfractaire, aucune option thérapeutique n'est disponible. L'ibrutinib constitue une nouvelle option thérapeutique dotée d'un nouveau mécanisme d'action. L'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité de cette thérapie repose cependant sur des données issues d'une étude non comparative et sans insu. Ce faible niveau de preuve peut être acceptable en raison de la rareté de la maladie et de l'absence de traitement standard. Elle indique que l'ibrutinib permettrait à environ 90 % 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 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).

patients d'obtenir une réponse tumorale objective et à 73 % d'obtenir une réponse majeure, c'est-à-dire d'avoir une réduction respective d'au moins 25 % ou 50 % du niveau d'IgM présent dans leur sérum. Cette classe d'anticorps est prédictive de l'évolution clinique de la maladie et leur réduction témoigne de l'efficacité d'un traitement. À cet effet, mentionnons également que les IgM sériques qui étaient en médiane très élevés en début d'étude diminuent à des niveaux normaux, ce qui est très important. Malheureusement, en raison du devis de l'étude, l'ampleur du bénéfice par rapport aux traitements administrés à ce stade de la maladie est inconnue. Contrairement à ceux-ci, l'ibrutinib s'administre par voie orale, ce qui est avantageux pour le patient et nécessite moins de ressources hospitalières. Enfin, ce produit est généralement bien toléré. Bien que l'apparition d'effets indésirables relativement importants soit fréquente, ceux-ci sont maintenant bien connus et peuvent être pris en charge adéquatement.

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 de 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 sont d'avis qu'un suivi étroit est requis et que le traitement doit être cessé dès que la maladie commence à progresser. De plus, en considérant tous ces éléments (faible qualité de la preuve, besoin de santé important et coût de traitement élevé), l'accès à ce traitement devrait être donné en priorité aux patients ayant une maladie réfractaire au rituximab pour laquelle aucune option thérapeutique n'est disponible.

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 modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité et 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 personnes atteintes de MW 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 autre type que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective

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 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).

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'incidence de la fiscalité alors que le premier se soucie 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 qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit comme bonne la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie. 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 ainsi que sur différents éléments provenant d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux vis-à-vis des traitements en oncologie ainsi que sur 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 matière de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait la perspective 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 se rallient dans 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 suppose, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme en ce qui a trait à 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 que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec un nouveau traitement à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et à 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 délicats : la vie, la mort, la souffrance.

L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen il serait raisonnable de convenir que l'ibrutinib représente une option thérapeutique qui peut être jugée intéressante, puisqu'elle permet à une proportion importante de patients atteints d'une MW en rechute ou réfractaire d'obtenir une réponse tumorale. Cependant, aucune donnée ne permet de comparer les bénéfices cliniques

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 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).

de l'ibrutinib par rapport aux traitements à base de rituximab actuellement utilisés. Ainsi, 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 à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis qu'il n'est pas raisonnable d'ajouter d'indication reconnue à Imbruvica^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de deuxième intention ou plus de la MW.

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

Motifs de la position unanime

- L'ibrutinib permet à une proportion importante de patients d'obtenir une réponse globale (90,5 %) ou une réponse majeure (73,0 %) qui semblent durable.
- Le taux d'IgM sérique diminue de façon cliniquement significative.
- Aucune conclusion ne peut, pour l'instant, être tirée quant à son effet sur la survie sans progression et la survie globale.
- L'ibrutinib entraîne des effets indésirables fréquents, dont certains sont graves, mais il apparaît généralement tolérable, car la prise en charge de ces effets par une interruption du traitement ou une réduction de la dose permet d'en réduire la fréquence et la gravité.
- L'ampleur du bénéfice par rapport aux traitements administrés au Québec à ce stade de la maladie est hautement incertaine, car aucune donnée comparative ne permet de la quantifier.
- L'ibrutinib représente une nouvelle option thérapeutique qui pourrait répondre au besoin de santé important existant à ce stade de la maladie, et ce, particulièrement chez les patients qui ont une maladie réfractaire au rituximab pour laquelle aucune option thérapeutique n'est disponible.
- Le coût pour 28 jours de traitement avec l'ibrutinib, qui s'administre jusqu'à la progression de la maladie, est de 7 615 \$. Celui-ci est jugé très élevé.
- L'analyse pharmacoéconomique soumise par le fabricant ne permet pas d'évaluer l'efficacité de l'ibrutinib. De plus, son coût de traitement potentiellement très élevé (342 000 \$) par rapport aux traitements actuellement utilisés (19 000 \$ à 49 500 \$) n'est pas justifié par un bénéfice clinique incrémental démontré.
- L'usage de ce médicament engendrerait des coûts pour le système de santé de l'ordre de 7,1 M\$ pour les 3 premières années suivant l'ajout de cette indication. Il serait plutôt de 3,2 M\$ si l'accès à l'ibrutinib était restreint aux personnes qui ont une maladie réfractaire au rituximab pour laquelle aucune option thérapeutique n'est disponible.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et coll.** Waldenstrom's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, version 2.2013. J Natl Canc Netw 2012;10(10):1211-9.
- **Chakraborty R, Kapoor P, Ansell SM, et coll.** Emerging therapeutic options for Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther 2015;15(10):1143-56.
- **Dimopoulos MA, Kastritis E, Ghobrial IM.** Waldenström's macroglobulinemia: A clinical perspective in the era of novel therapeutics. Annals of Oncol 2016;27:233-40.

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 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).

- **European Medicines Agency.** CHMP assessment report for ibrutinib (Imbruvica). EMEA/H/C/003791/II/0001. 21 mai 2015. Disponible à : <http://www.ema.europa.eu>.
- **Leblond V, Kastritis E, Advani R, et coll.** Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 2016;128(10):1321-8.
- **Oza A, Rajkumar SV.** Waldenström's macroglobulinemia: Prognosis and management. *Blood Cancer J* 2016 Feb 5;6:e391. doi: 10.1038/bcj.2015.42.
- **Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et coll.** Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015; 372(15):1430-40.

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 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).

LYNPARZA^{MC} – Cancer de l’ovaire

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Lynparza

Dénomination commune : Olaparib

Fabricant : AZC

Forme : Capsule

Teneur : 50 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 Lynparza^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer de l’ovaire, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

À l’intention du public

Lynparza^{MC} sert à traiter le cancer de l’ovaire, le cancer des trompes de Fallope et le cancer péritonéal primaire. Le cancer de l’ovaire est souvent détecté à un stade avancé et il est généralement agressif. Par conséquent, il diminue de beaucoup l’espérance de vie. Lynparza^{MC} peut être donné comme traitement d’entretien chez les femmes ayant reçu au moins deux chimiothérapies contenant une platine et dont le cancer répond bien à ce type de chimiothérapie. De plus, une mutation du gène BRCA1 ou du gène BRCA2 doit être présente. À ce stade de la maladie, ce cancer est incurable et Lynparza^{MC} vise à retarder sa réapparition et l’administration d’une nouvelle chimiothérapie.

Santé Canada a accepté Lynparza^{MC}, mais à la condition d’obtenir les résultats d’études complémentaires, car l’évaluation de son efficacité et de son innocuité repose principalement sur une étude exploratoire. L’INESSS juge que cette étude comporte beaucoup trop de lacunes pour que les résultats, chez les femmes avec un cancer de l’ovaire porteur d’une mutation dans les gènes BRCA1 ou BRCA2, puissent être pris en considération. En conséquence, l’INESSS n’est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de Lynparza^{MC} et recommande donc au ministre de ne pas l’inscrire.

Ainsi, puisque la valeur thérapeutique de Lynparza^{MC} n’est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus à la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l’efficacité du traitement, conséquences de l’inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et opportunité de l’inscription du médicament à la liste en regard de l’objet du régime général) n’ont pas été évalués.

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 à la loi, 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 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).

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

L'olaparib est un inhibiteur sélectif des enzymes 1, 2 et 3 de la famille des poly (ADP-ribose) polymérases (PARP), qui s'administre par voie orale. Ces dernières sont notamment impliquées dans une étape de la réparation des cassures de l'ADN et dans le maintien de la stabilité génomique. La liaison de l'olaparib à ces enzymes perturbe ce processus de réparation de l'ADN, mais d'autres mécanismes peuvent prendre la relève, notamment celui impliquant les protéines *Breast Cancer 1* (BRCA1) et *Breast Cancer 2* (BRCA2). Une déficience dans ces deux systèmes de réparation de l'ADN entraînerait la mort des cellules tumorales.

Santé Canada a émis un avis de conformité conditionnel pour l'olaparib, dans l'attente des résultats d'études permettant notamment d'avérer son bienfait clinique, pour l'indication suivante : « en monothérapie, pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire ou des trompes de Fallope, ou d'un carcinome péritonéal primitif, porteur de mutations (germinales ou somatiques) d'un gène *BRCA*, sensible aux sels de platine et récidivant, qui ont répondu (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de sels de platine ». Il s'agit de la première évaluation de Lynparza^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer de l'ovaire est relativement rare, mais il est agressif et de mauvais pronostic. Il représente le huitième des types de cancer les plus fréquemment diagnostiqués et la cinquième cause de décès par cancer chez les femmes. Au Québec, en 2016, il est estimé qu'environ 700 nouveaux cas de cancer ovarien seront diagnostiqués et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 420 personnes. Approximativement 70 % à 75 % des femmes nouvellement diagnostiquées présentent un cancer épithélial de l'ovaire à un stade avancé et le taux de survie de ces femmes à 5 ans est d'environ 28 % (Baldwin 2012). Par ailleurs, dans 70 % à 80 % des cas avancés, les tumeurs épithéliales appartiennent au sous-type séreux de haut grade (Ledermann 2013). Environ 20 % à 25 % de ces tumeurs sont porteuses d'une mutation des gènes BRCA 1 ou BRCA 2, principalement germinale (17 % à 20 % des cas) (Daniels 2014, Moshetta 2016). Les tumeurs épithéliales séreuses de haut grade porteuses d'une mutation d'origine somatique représentent seulement 3 % à 6 % des cas (Moshetta, Tan 2015). Le cancer des trompes de Fallope et le cancer péritonéal primaire sont des néoplasies rares, qui ressemblent morphologiquement et cliniquement au cancer épithélial de l'ovaire et qui sont traitées de façon similaire.

En première intention, les options thérapeutiques consistent en une résection chirurgicale de la tumeur, accompagnée généralement d'une polychimiothérapie adjuvante avec un doublet d'agents, combinant un sel de platine et une taxane. Plus de 75 % des femmes qui obtiennent une réponse au traitement de première intention ont une récurrence dans un délai de moins de 3 ans (Neijt 2000, Perren 2011). Les traitements alors administrés sont à visée palliative, dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie. Le délai entre la fin du traitement et la récurrence (intervalle sans platine) est prédictif de la sensibilité subséquente aux platines. Lorsque ce dernier est supérieur à 6 mois, la maladie est dite « sensible aux sels

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 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).

de platine » et une polychimiothérapie à base de sels de platine sera de nouveau administrée. Au Québec, aucun traitement d'entretien n'est inscrit sur les listes des médicaments pour prolonger les périodes sans progression de la maladie et retarder l'administration de la prochaine série de traitements ainsi que l'apparition de la chimiorésistance aux sels de platine. La pratique clinique actuelle est la surveillance active.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude 19 (Ledermann 2012), complétée par les analyses de Ledermann (2014 et 2016), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude 19 est un essai de phase II multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'olaparib en traitement d'entretien à celles d'un placebo. Elle a été réalisée chez 265 femmes atteintes d'un cancer épithélial séreux de l'ovaire ou des trompes de Fallope, ou péritonéal primaire, de haut grade, ayant récidivé plus de 6 mois après la fin de l'avant-dernière chimiothérapie à base de sels de platine. Ces femmes devaient avoir reçu au moins deux chimiothérapies de ce type, avoir obtenu une réponse complète ou partielle à la dernière chimiothérapie et présenter un indice fonctionnel, selon l'ECOG, de 0 à 2. La connaissance du statut mutationnel des gènes BRCA 1 et BRCA 2 n'était pas un critère d'admissibilité, mais celui-ci a été établi chez la plupart des patientes pendant la période à double insu de l'étude. L'olaparib, ou le placebo, était administré par voie orale, à raison d'une dose de 400 mg deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le traitement devait être commencé dans les 8 semaines suivant la fin de la dernière chimiothérapie. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée selon un protocole préétabli. Les patientes recevant le placebo ne pouvaient pas obtenir l'olaparib à la progression de la maladie. L'objectif d'évaluation principal était la survie sans progression évaluée par les investigateurs. L'analyse principale de la survie sans progression a été effectuée après un suivi médian de 5,6 mois. Une analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée après un suivi médian de 37,3 mois, soit lorsqu'environ 58 % du nombre total de décès attendus ont été observés (Ledermann 2014). Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter et sur la population présentant une mutation délétère germinale ou somatique des gènes BRCA1/2, sont les suivants. Notons que l'indication reconnue par Santé Canada ne concerne que cette dernière population.

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 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).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude 19 (Ledermann 2012 et 2014)

Paramètre d'efficacité	Population totale		Mutations BRCA	
	Olaparib (n = 136)	Placebo (n = 129)	Olaparib (n = 74)	Placebo (n = 62)
ANALYSE PRINCIPALE (SUIVI MÉDIAN DE 5,6 MOIS)				
Survie médiane sans progression ^a	8,4 mois	4,8 mois	11,2 mois	4,3 mois
RRI (IC95 %) ^b	0,35 (0,25 à 0,49)		0,18 (0,10 à 0,31)	
Survie médiane sans progression ^c	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
RRI (IC95 %) ^b	0,39 (0,27 à 0,55)		0,22 (0,12 à 0,40)	
Réponse tumorale objective ^d	12 %	4 %	16 %	5 %
RC (IC95 %) ^e	3,36 (0,75 à 23,72)		n.d.	
ANALYSE INTERMÉDIAIRE DE SURVIE GLOBALE (SUIVI MÉDIAN DE 37,3 MOIS)				
Survie médiane globale	29,8 mois	27,8 mois	34,9 mois	31,9 mois
RRI (IC95 %) ^b	0,88 (0,64 à 1,21)		0,73 (0,45 à 1,17)	
Délai avant le premier traitement subséquent	13,4 mois	6,7 mois	15,6 mois	6,2 mois
RRI (IC95 %) ^b	0,40 (0,30 à 0,52)		0,33 (0,22 à 0,50)	
Délai avant le deuxième traitement subséquent	19,1 mois	14,8 mois	23,8 mois	15,2 mois
RRI (IC95 %) ^b	0,53 (0,40 à 0,71)		0,44 (0,29 à 0,57)	

a Résultats d'évaluation selon les investigateurs.

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

c Résultats d'une analyse rétrospective réalisée par un comité indépendant.

d Pourcentage de patientes avec une tumeur mesurable lorsqu'elles ont rejoint l'étude (40 % de la cohorte totale), qui ont obtenu une réponse tumorale complète ou partielle, selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.0 (Therasse 2000).

e Rapport de cotes (*odd ratio*) et intervalle de confiance à 95 %.

n.d. Non disponible.

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

- Bien que le niveau de preuve de cette étude soit jugé acceptable, elle comporte plusieurs limites méthodologiques qui compromettent sa validité interne et la portée des résultats. Elles concernent principalement les analyses de sous-groupes selon le statut mutationnel des gènes BRCA. En effet :
 - Les analyses d'efficacité ont été conçues et réalisées afin d'évaluer l'effet de l'olaparib sur la population totale. Bien que les analyses de sous-groupes selon le statut mutationnel BRCA aient été préplanifiées, elles n'étaient qu'exploratoires, ce qui rend leur appréciation très délicate.
 - La population porteuse d'une mutation BRCA a été identifiée rétrospectivement sur la base d'un échantillon de convenance (non probabiliste) et la répartition aléatoire exécutée sur la population totale ne peut être transposée à ce sous-groupe.
 - La taille de la population totale incluse dans l'étude a été calculée en fonction du paramètre principal, en tenant compte d'un risque d'erreur de type 1 (alpha) de 0,2 (20 %, test unilatéral). Bien que cela soit acceptable pour un essai de phase II qui est par nature exploratoire, l'incertitude associée aux résultats d'efficacité pour le sous-groupe porteur d'une mutation BRCA est très importante. De plus, 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 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).

multiplicité des analyses de survie globale et des autres paramètres secondaires pour ce sous-groupe, dont la taille est relativement petite, contribue également à l'augmentation du risque, déjà élevé, d'erreur de type 1. L'INESSS est d'avis que la validité interne s'en trouve affectée et que les résultats d'efficacité pour ce sous-groupe sont empreints d'une très grande incertitude.

- Aucun ajustement pour la multiplicité des analyses de survie globale et des autres paramètres secondaires (deux analyses intermédiaires et une analyse finale) n'a été effectué pour le sous-groupe porteur d'une mutation BRCA. Par conséquent, il est impossible de connaître la réalité statistique des résultats obtenus (valeur de p nominale seulement).
- Certains paramètres secondaires, notamment le délai avant le premier ou le deuxième traitement subséquent, n'étaient pas préspecifiés. Ils ont été définis après la levée de l'insu, ce qui peut biaiser l'information. Ces analyses *post hoc* ne peuvent être considérées qu'à titre exploratoire, afin de générer des hypothèses, et les résultats ne peuvent être interprétés qu'avec une extrême prudence.
- Les patientes recevant le placebo ne pouvaient pas recevoir l'olaparib à la progression de la maladie. Toutefois, elles pouvaient recevoir un inhibiteur de la PARP en dehors du cadre de l'étude; 17 patientes du groupe placebo en ont reçu un, dont 14 patientes ayant une mutation BRCA (23 %), ce qui augmente l'incertitude associée à l'appréciation des résultats de survie globale.
- Les caractéristiques de base de la population totale de l'étude sont suffisamment détaillées. Les patientes avaient un âge médian de 59 ans, un ECOG de 0 (78 %) et étaient atteintes d'un cancer épithélial séreux de l'ovaire de haut grade (86 %), de stade IIIC (59 %), sensible aux sels de platine. Le dernier intervalle sans platine était de plus de 12 mois chez 60 % des patientes et elles ont reçu en médiane 2 chimiothérapies de cette nature. Environ 45 % des femmes ont obtenu une réponse complète à leur dernière chimiothérapie; 51 % ont une mutation BRCA 1 ou 2 germinale ou somatique. Ces femmes sont un peu plus jeunes (< 50 ans : 26 % et ≥ 65 ans : 20,6 %) que celles de la population totale (< 50 ans : 19 % et ≥ 65 ans : 30,2 %), ce qui est en phase avec la nature héréditaire de la mutation BRCA.
- La population étudiée est représentative de celle à traiter au Québec, soit les femmes atteintes d'une maladie sensible aux sels de platine.
- Le placebo est adéquat comme traitement comparateur, car il n'y a pas de traitement d'entretien administré aux patientes dont le cancer est sensible aux sels de platine. La pratique clinique actuelle au Québec est la surveillance active.
- Le paramètre d'évaluation principal, la survie sans progression évaluée par les investigateurs à l'insu, est jugé adéquat pour apprécier l'efficacité d'un traitement d'entretien du cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine. De surcroît, il a été validé par un comité indépendant.

Les résultats de l'analyse principale montrent que l'olaparib prolonge de 3,6 mois la survie sans progression, comparativement à un placebo, lorsqu'il est utilisé comme traitement d'entretien d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire ou des trompes de Fallope, ou péritonéal primaire, sensible aux sels de platine. Les résultats de l'analyse exploratoire montrent que l'effet favorable de l'olaparib sur la survie sans progression semble plus important dans le sous-groupe de patientes dont la tumeur est porteuse d'une mutation délétère germinale ou somatique des gènes BRCA1 ou BRCA2, où un gain de 6,9 mois en faveur de l'olaparib est observé. Celui-ci correspond à une diminution de 82 % du risque de progression ou de décès. Il

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 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).

est, de plus, appuyé par l'analyse rétrospective du comité indépendant. Bien que ce gain soit jugé cliniquement important, qu'il semble étayer l'effet biologique de l'olaparib et qu'il soit en phase avec celui observé dans la population totale de l'essai, l'INESSS estime que son ampleur est très incertaine et que sa portée est indéterminée, en raison des nombreuses limites énumérées précédemment.

Les résultats de l'analyse intermédiaire réalisée après un suivi médian de 37,3 mois indiquent que l'usage de l'olaparib prolonge de 6,7 mois et de 9,4 mois le délai entre la répartition aléatoire et l'administration d'un premier traitement subséquent, respectivement dans la population totale et la population porteuse d'une mutation BRCA, comparativement à un placebo. Quoiqu'il s'agisse d'un paramètre jugé pertinent pour évaluer l'efficacité de ce traitement, son ajout *a posteriori* rend délicate et incertaine l'appréciation de ces résultats. Par ailleurs, un faible pourcentage de patientes ayant une maladie mesurable selon les critères RECIST 1.0 (Therasse 2000) au début de l'étude (40 % de la cohorte) a obtenu une réponse tumorale objective avec l'olaparib et aucune différence avec le placebo n'est détectée. En ce qui concerne la survie globale, aucune différence n'a été décelée entre les groupes lors de cette analyse, et ce, aussi bien dans la population totale que dans celle du sous-groupe porteur d'une mutation BRCA. Mentionnons qu'un certain pourcentage de patientes du groupe placebo a reçu un inhibiteur de la PARP après la progression de la maladie en dehors du cadre de l'étude, ce qui pourrait avoir contribué à masquer un bénéfice potentiel.

Quant à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'olaparib, par rapport au placebo, sont les nausées (71 % contre 36 %), la fatigue (52 % contre 39 %), les vomissements (34 % contre 14 %) et l'anémie (21 % contre 5 %). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou plus est supérieur dans le groupe olaparib (40 % contre 22 %) : la fatigue (7 % contre 3 %), l'anémie (5 % contre < 1 %), les neutropénies (4 % contre < 1 %), les nausées (2 % contre 0 %) ainsi que les vomissements (2 % contre < 1 %) sont plus fréquents avec l'olaparib. En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables, elle est supérieure dans le groupe recevant l'olaparib (5,1 % contre 1,6 %). Par ailleurs, des interruptions temporaires de traitement et des réductions de doses sont respectivement survenues chez 36 % et 42 % des patientes ayant reçu l'olaparib, comparativement à 16 % et 22 % de celles ayant reçu le placebo. L'INESSS considère que le profil d'innocuité de l'olaparib est acceptable. Ce traitement peut provoquer des effets indésirables significatifs, mais une interruption temporaire du traitement ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence.

Des données de qualité de vie sont également issues de l'étude 19. Les trois instruments de mesure utilisés, soit le *Functional Assessment Cancer Therapy-Ovarian questionnaire* (FACT-O), le *Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Cancer Symptom Index* (FOSI) et le *Trial Outcome Index* (TOI), sont reconnus et validés dans le contexte du cancer de l'ovaire, mais ils ne le sont pas spécifiquement dans celui d'un traitement d'entretien. Notons que les questionnaires ont été remplis initialement, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie ou l'analyse principale de la survie sans progression. Au moins 70 % des patientes les ont remplis à chacune des évaluations. Il en ressort notamment qu'il n'y a pas de différence entre les groupes quant au pourcentage de patientes ayant une amélioration de la qualité de vie ou des symptômes pour les 3 questionnaires évalués. De plus, aucune différence n'est détectée entre les groupes quant au délai médian avant la détérioration de la qualité de vie ou des symptômes, aussi bien dans la population totale que dans celle porteuse d'une mutation BRCA. Mentionnons toutefois que les scores initiaux à chacun de ces questionnaires étaient élevés 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 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).

départ, car les patientes avaient répondu à leur dernière chimiothérapie. De plus, les questionnaires étant remplis jusqu'à la progression de la maladie, l'essai n'a pas capté l'effet de l'olaparib sur le report de la reprise évolutive de la maladie. En somme, l'INESSS est d'avis que l'olaparib ne semble pas provoquer de détérioration de la qualité de vie des patientes, comparativement au placebo.

L'analyse de Ledermann (2016) présente une mise à jour des données de survie globale de l'étude 19, réalisée après un suivi additionnel de 3 ans (suivi médian de 71 mois). Les résultats obtenus lors de cette mise à jour ne parviennent pas à montrer que l'olaparib améliore la survie globale des patientes de la population totale, car le seuil de significativité prédéfini de $p < 0,0095$ n'a pas été atteint (29,8 mois contre 27,8 mois; rapport des risques instantanés [RRI] de 0,73 [0,55 à 0,96]; $p = 0,025$). De plus, bien qu'une différence numérique de 4,7 mois en faveur de l'olaparib soit détectée dans le sous-groupe exprimant une mutation BRCA (34,9 mois contre 30,2 mois; RRI de 0,62 [0,41 à 0,94]; $p = 0,025$), aucune conclusion ne peut être tirée de ce résultat, car les analyses intermédiaires ont été réalisées sans protection contre l'inflation du risque d'erreur de type 1. En ce qui concerne le délai entre la répartition aléatoire et le premier ou le second traitement subséquent, les résultats obtenus appuient ceux de l'analyse précédente. Rappelons toutefois que ces résultats sont exploratoires et doivent être interprétés avec prudence. Finalement, une proportion plus importante de patientes de la population totale (13 % contre 1 %) et du sous-groupe porteur d'une mutation BRCA (15 % contre 2 %) ont reçu l'olaparib plus de 5 ans, comparativement au placebo, mais on ne connaît pas la signification statistique de ce résultat.

Besoin de santé

Le cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire ou des trompes de Fallope, ou péritonéal primaire, récidivant après une chimiothérapie à base de sels de platine, est une maladie incurable. Le but des traitements subséquentement administrés est de retarder la progression de la maladie, d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie des patientes. Lorsque la maladie est sensible aux platines, un retraitement avec cet agent en association est l'option de choix. Les taux de réponse sont alors de 50 % à 60 %, mais toutes les patientes finiront par récidiver. Notons que la durée et l'ampleur de la réponse diminuent généralement au fil du temps et une chimiorésistance finit par s'installer. Au Québec, il n'existe pas de traitement d'entretien pouvant retarder la récurrence et la pratique clinique actuelle est la surveillance active. Par conséquent, ces patientes présentent un grand besoin de santé. Toutefois, les données évaluées ne permettent pas d'établir que l'olaparib pourrait combler ce besoin.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'olaparib ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire ou des trompes de Fallope, ou d'un carcinome péritonéal primitif, porteur de mutations d'un gène BRCA, sensible aux sels de platine et récidivant.

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

Motifs de la position unanime

- Les données disponibles ne permettent pas de reconnaître les bénéfices cliniques de l'olaparib chez cette population.

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 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).

- Bien que cette étude ait un niveau de preuve acceptable, la présence de nombreuses limites méthodologiques entache sa validité interne. Ces limites concernent principalement les analyses de sous-groupes selon le statut mutationnel des gènes BRCA et par conséquent, l'incertitude associée aux résultats d'efficacité pour ce sous-groupe s'avère très importante et ne permet pas de retenir ces résultats.
- Bien qu'aucun traitement d'entretien ne soit disponible actuellement et que le besoin de santé soit très important, les données sont insuffisantes pour reconnaître la valeur thérapeutique de l'olaparib pour le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine, porteur d'une mutation des gènes BRCA.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baldwin LA, Huang B, Miller RW, et coll.** Ten year relative survival for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2012;120:612-18.
- **Daniels MS, Babb SA, King RH, et coll.** Underestimation of risk of a BRCA1 or BRCA2 mutation in women with high-grade serous ovarian cancer by BRCAPRO: a multi-institution study. *J Clin Oncol* 2014;32(12):1249-55.
- **Ledermann J, Harter P, Gourley C, et coll.** Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *New Engl J Med* 2012;366(15):1382-92.
- **Ledermann J, Harter P, Gourley C et coll.** Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(8):852-61.
- **Ledermann J, Harter P, Gourley C, et coll.** Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; sept 8, [Epub ahead of print].
- **Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et coll.** Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
- **Moschetta M, George A, Kaye SB, et coll.** BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1449-55.
- **Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et coll.** Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3084-92.
- **Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et coll.** A phase 3 trial of vevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2484-96.
- **Tan DS, Kaye SB.** Chemotherapy for patients with BRCA1 and BRCA2-mutated ovarian cancer: same or different? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015:114-21.
- **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et coll.** New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United State, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205-16.

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 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).

5 AUTRE AVIS

REPATHA^{MC} – Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

FÉVRIER 2017

Marque de commerce : Repatha

Dénomination commune : Evolocumab

Fabricant : Amgen

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)

Teneur : 140 mg/ml (1 ml)

Autre Avis

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'apporter une modification à l'indication reconnue pour le paiement de Repatha^{MC} qui a été proposée dans l'avis de juin 2016 pour le traitement des adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe). Les modifications apportées à l'indication reconnue seraient les suivantes :

Indication reconnue pour le paiement :

- ♦ pour le traitement des adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), confirmée par génotypage ou par phénotypage, chez qui l'utilisation **d'une statine à dose optimale en association avec l'ézétimibe** n'a pas permis un contrôle adéquat de la cholestérolémie, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication.

Chez les patients sans maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par une réduction de la concentration de C-LDL d'au moins 50 % par rapport à la valeur de base, soit avant tout traitement hypolipémiant.

Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par l'atteinte d'une concentration de C-LDL < 2 mmol/l.

Le phénotypage est défini par une concentration de C-LDL > 4 mmol/l chez les enfants de moins de 16 ans ou > 4,9 mmol/l chez les adultes avant le début d'un traitement et au moins un des éléments suivants :

- **une histoire familiale d'HFHe confirmée par génotypage chez un parent du premier degré;**
- **La présence d'une mutation causant une hypercholestérolémie familiale des gènes LDLR, ApoB ou PCSK9 chez un parent du premier degré;**
- la présence de xanthomes chez la personne ou chez un des parents du premier ou du deuxième degré;

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 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).
--

- La présence d'un arc cornéen avant l'âge de 45 ans chez un parent du premier degré;
- une histoire familiale d'une concentration de C-LDL > 4,9 mmol/l chez un parent adulte du premier degré ou ≥ 4 mmol/l chez un parent du premier degré âgé de moins de 18 ans;
- ~~une histoire familiale d'infarctus du myocarde avant l'âge de 50 ans chez un parent du deuxième degré ou avant l'âge de 60 ans chez un parent du premier degré;~~
- une histoire familiale d'une concentration du cholestérol total > 7,5 mmol/l chez un parent adulte du premier ou du deuxième degré ou > 6,7 mmol/l chez un parent du premier degré âgé de moins de 16 ans.

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

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit une diminution ≥ 40 % de la concentration de C-LDL par rapport à la valeur **avant le début du traitement avec l'évolocumab**. Les demandes subséquentes sont autorisées pour une durée maximale de 12 mois.

Les autorisations pour l'évolocumab sont données à raison d'une dose maximale de 140 mg toutes les 2 semaines.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'évolocumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G2 (IgG2) humain qui a une forte affinité de liaison pour la protéine convertase subtilisine / kexine de type 9 (PCSK9). Cette protéine dégrade les récepteurs de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL), ce qui augmente la concentration sanguine de C-LDL. En se liant à la PCSK9, l'évolocumab empêche la dégradation de ces récepteurs, si bien que la concentration de C-LDL sanguine est abaissée. Il est notamment indiqué comme traitement d'appoint à la dose maximale tolérée d'une statine lorsqu'une réduction additionnelle de C-LDL est souhaitée chez les patients adultes atteints d'HFHe ou de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement manifeste. Il est actuellement inscrit aux listes pour le traitement des personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), selon certaines conditions. Il s'agit d'une réévaluation de l'indication reconnue de paiement de Repatha^{MC} chez les adultes atteints d'HFHe afin d'assurer une cohérence avec la recommandation émise pour un autre inhibiteur du PCSK9, l'alirocumab (Praluent^{MC}) dans le présent avis.

BREF HISTORIQUE

Juin 2016 [Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées](#)
 Décision du ministre : Sursoir à la décision

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 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).

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

La valeur thérapeutique de l'évolocumab pour le traitement des adultes atteints d'HFHe a été reconnue en juin 2016. Les résultats des études RUTHERFORD-2 (Raal 2015) et DESCARTES (Blom 2014) ont démontré que l'évolocumab en association à une statine ainsi qu'à un hypolipémiant d'une autre classe diminuait de façon cliniquement significative les concentrations de C-LDL à 12 semaines, par rapport au placebo. Étant donné la faible prévalence de cette condition, les données portant sur la réduction des concentrations de C-LDL avaient été jugées suffisantes. Toutefois, l'efficacité de l'évolocumab sur la diminution de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires n'est pas encore démontrée. Par conséquent, une incertitude importante demeure quant à l'impact sur les événements cardiovasculaires de l'évolocumab chez cette population.

Les modifications proposées ont pour but d'harmoniser l'indication de paiement élaborée pour la population atteinte d'HFHe en juin 2016 aux recommandations de la Société canadienne de cardiologie (Genest 2014). Ainsi, un contrôle adéquat de la cholestérolémie se définit par l'atteinte d'une réduction de la concentration de C-LDL d'au moins 50 % par rapport aux valeurs obtenues avant le début du traitement avec l'évolocumab. Il est également recommandé d'abaisser la concentration de C-LDL à moins de 2 mmol/l chez les patients qui ont une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse. De plus, les hypolipémiants dont l'essai est exigé ont été précisés et les critères d'identification pour le phénotypage ont été bonifiés.

Du point de vue pharmacoéconomique, les changements proposés aux indications reconnues de ce produit n'entraînent pas de modification aux conclusions de l'analyse appréciée antérieurement.

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 ce qui concerne l'impact budgétaire, selon l'INESSS les modifications recommandées aux indications reconnues n'influent pas sur les coûts de traitement des médicaments concernés. Il n'y a pas d'impact financier sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et coll.** A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia (DESCARTES). *N Engl J Med* 2014;370:1809-19.
- **Genest J, Hegele RA, Bergeron J, et coll.** Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia. *Can j Cardiol* 2014 ;30:1471-81.
- **Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et coll.** PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331-40.

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 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).

Mise à jour des listes des médicaments de février 2017

Annexe I

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
AMGEN	Repatha	évolocumab	Sol. Inj. S.C. (ser)	140 mg/mL (1 mL)	Autre avis
AZC	Brilinta	ticagrélor	Co.	60 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
AZC	Bydureon	exénatide	Susp. Inj. S.C. L.A.	2 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
AZC	Duaklir Genuair	formotérol (fumarate dihydraté de)/aclidinium (bromure d')	Pd pour inh. (App.)	12 mcg/400 mcg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
AZC	Lynparza	olaparib	Caps.	50 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique
BAYER	Eylea	aflibercept (OBVR)	Sol. Inj.	40 mg/mL (1 mL)	Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception - Avec conditions
BIOMARIN	Vimizim	elosulfase alpha	Sol. Inj. I.V.	1 mg/ml (5 mL)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
CIPHER	Actikerall	fluorouracil/salicylique (acide)	Sol. Top.	0,5 % - 10 %	Sous étude
CONVATEC	Foam Lite Convatec (8cm x 8 cm - 25 cm²)	pansement absorbant bordé - Mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	Moins de 100 cm² (surface active)	Sous étude
CONVATEC	Foam Lite Convatec (10 cm x 10 cm - 42,25 cm²)	pansement absorbant bordé - Mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	Moins de 100 cm² (surface active)	Sous étude
CONVATEC	Foam Lite Convatec (15 cm x 15 cm - 121 cm²)	pansement absorbant bordé - Mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	100 cm à 200 cm² (surface active)	Sous étude
CONVATEC	Foam Lite Convatec (5,5 cm x 12 cm - 24 cm²)	pansement absorbant bordé - Mousse hydrophile seule ou en association	Pans. mince	Moins de 100 cm² (surface active)	Sous étude
FERRING	Cortiment	budésonide	Co. L.A.	9 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
GILEAD	Descovy	emtricitabine/ténofovir alafénamide (hémifumarate de)	Co.	200 mg - 10 mg	Sous étude
GILEAD	Descovy	emtricitabine/ténofovir alafénamide (hémifumarate de)	Co.	200 mg - 25 mg	Sous étude
GILEAD	Epclusa	sofosbuvir/velpatasvir (Hépatite C chronique - cirrhose décompensée)	Co.	400 mg - 100 mg	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
GILEAD	Epclusa	sofosbuvir/velpatasvir (Hépatite C chronique - sans cirrhose décompensée)	Co.	400 mg - 100 mg	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception - Avec conditions
GILEAD	Harvoni	lédipasvir/sofosbuvir	Co.	90 mg - 400 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception
HOSPIRA	Inflectra	infliximab (colite ulcéreuse)	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
HOSPIRA	Inflectra	infliximab (maladie de Crohn)	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
JANSS. INC	Darzalex	daratumumab	Sol. Perf. I.V.	20 mg/mL (20 mL)	Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements - Valeur thérapeutique
JANSS. INC	Darzalex	daratumumab	Sol. Perf. I.V.	20 mg/mL (5 mL)	Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements - Valeur thérapeutique
JANSS. INC	Imbruvica	ibrutinib (LCM)	Caps.	140 mg	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées
JANSS. INC	Imbruvica	ibrutinib (LLC)	Caps.	140 mg	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament exception
JANSS. INC	Imbruvica	ibrutinib (MW)	Caps.	140 mg	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament exception
JANSS. INC	Invega Trinza	palipéridone (palmitate de)	Susp. Inj. I.M.	175 mg/0,875 mL	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
JANSS. INC	Invega Trinza	palipéridone (palmitate de)	Susp. Inj. I.M.	263 mg/1,315 mL	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
JANSS. INC	Invega Trinza	palipéridone (palmitate de)	Susp. Inj. I.M.	350 mg/1,75 mL	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
JANSS. INC	Invega Trinza	palipéridone (palmitate de)	Susp. Inj. I.M.	525 mg/2,625 mL	Avis d'inscription aux listes des médicaments - Médicament d'exception
JANSS. INC	Invokamet	canagliflozine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	150 mg - 1000 mg	Sous étude
JANSS. INC	Invokamet	canagliflozine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	150 mg - 500 mg	Sous étude
JANSS. INC	Invokamet	canagliflozine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	150 mg - 850 mg	Sous étude
JANSS. INC	Invokamet	canagliflozine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	50 mg - 1000 mg	Sous étude
JANSS. INC	Invokamet	canagliflozine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	50 mg - 500 mg	Sous étude
JANSS. INC	Invokamet	canagliflozine/metformine (chlorhydrate de)	Co.	50 mg - 850 mg	Sous étude
JANSS. INC	Remicade	infliximab (Crohn)	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Avis de modification d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
LILLY	Taltz	ixékizumab	Sol. Inj. S.C.	80 mg/mL (1 mL)	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments
LUPIN	Zaxine	rifaximine	Co.	550 mg	Sous étude
MEDELYS	Pluscal	calcium (carbonate de)	Mousse orale	500 mg/6 g	Sous étude
MYLAN	Contingency One	lévonorgestrel	Co.	1,5 mg	Sous étude
NOVARTIS	Afinitor	évérolimus	Co.	10 mg	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées
NOVARTIS	Afinitor	évérolimus	Co.	2,5 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées
NOVARTIS	Afinitor	évérolimus	Co.	5 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées
NOVARTIS	Afinitor	évérolimus	Co.	7,5 mg	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées
NOVARTIS	Cosentyx	sécukinumab (APSO)	Sol. Inj. S.C.	150 mg/mL (1 mL)	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments –Médicament d'exception – Valeur thérapeutique
NOVARTIS	Cosentyx	sécukinumab (SA)	Sol. Inj. S.C.	150 mg/mL (1 mL)	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments –Médicament d'exception – Valeur thérapeutique
NOVARTIS	Cosentyx (stylo)	sécukinumab (APSO)	Sol. Inj. S.C.	150 mg/mL (1 mL)	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments –Médicament d'exception – Valeur thérapeutique

Mise à jour des listes des médicaments de février 2017
Annexe I

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
NOVARTIS	Cosentyx (stylo)	sécukinumab (SA)	Sol. Inj. S.C.	150 mg/mL (1 mL)	Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments –Médicament d'exception – Valeur thérapeutique
ORIMED	Beduzil 1500	cyanocobalamine	Co. L.A.	1500 mcg	Sous étude
PENDOPHARM	Ibavyr	ribavirine	Co.	200 mg	Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
PENDOPHARM	Ibavyr	ribavirine	Co.	400 mg	Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
PENDOPHARM	Ibavyr	ribavirine	Co.	600 mg	Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments - Médicament d'exception
PENDOPHARM	Nasacort Allergie 24H	triamcinolone (acétonide de)	Vap. nasal	55 mcg/dose	Sous étude
SANDOZ	Vistitan	bimatoprost	Sol. oph.	0.03 %	Sous étude
SANOFIIVEN	Praluent (seringue)	alirocumab (hypercholestérolémie familiale hétérozygote)	Sol. Inj. S.C.	150 mg/mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées
SANOFIIVEN	Praluent (seringue)	alirocumab (hypercholestérolémie familiale hétérozygote)	Sol. Inj. S.C.	75 mg/mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées
SANOFIIVEN	Praluent (seringue)	alirocumab (maladie cardiovasculaire athéroscléreuse)	Sol. Inj. S.C.	150 mg/mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
SANOFIIVEN	Praluent (seringue)	alirocumab (maladie cardiovasculaire athéroscléreuse)	Sol. Inj. S.C.	75 mg/mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
SANOFIIVEN	Praluent (stylo)	alirocumab (hypercholestérolémie familiale hétérozygote)	Sol. Inj. S.C.	150 mg/mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées
SANOFIIVEN	Praluent (stylo)	alirocumab (hypercholestérolémie familiale hétérozygote)	Sol. Inj. S.C.	75 mg/mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées
SANOFIIVEN	Praluent (stylo)	alirocumab (maladie cardiovasculaire athéroscléreuse)	Sol. Inj. S.C.	150 mg/mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
SANOFIIVEN	Praluent (stylo)	alirocumab (maladie cardiovasculaire athéroscléreuse)	Sol. Inj. S.C.	75 mg/mL	Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments - Valeur thérapeutique
SANOFIIVEN	Toujeo SoloStar	insuline glargine	Sol. Inj. S.C. (stylo)	300 U/mL (1,5 mL)	Sous étude
SERVIER	Viacoram	périndopril arginine/amlopipine (bésylate d')	Co.	14 mg - 10 mg	Sous étude
SERVIER	Viacoram	périndopril arginine/amlopipine (bésylate d')	Co.	3,5 mg - 2,5 mg	Sous étude
SERVIER	Viacoram	périndopril arginine/amlopipine (bésylate d')	Co.	7 mg - 5 mg	Sous étude

