

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

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN SEPTEMBRE 2018

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
17 septembre 2018

TABLE DES MATIÈRES

CYSVIEW ^{MC} – Détection du cancer papillaire de la vessie	4
ERLEADA ^{MC} – Cancer de la prostate	17
GAZYVA ^{MC} – Lymphome folliculaire	32
Treanda ^{MC} (en association avec Gazyva ^{MC})	46
MONOFERRIC ^{MC} – Anémie ferriprive	48
ORKAMBI ^{MC} – Fibrose kystique	57
PENTHROX ^{MC} – Soulagement de la douleur aiguë en urgence	65
PROBUPHINE ^{MC} – Traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes	69
RITUXAN ^{MC} SC – Leucémie lymphoïde chronique	78
XTANDI ^{MC} et ZYTIGA ^{MC} – Cancer de la prostate	82

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

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis au ministre en septembre 2018

Veuillez 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.

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

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

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

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

M. Carl Lacharité, professeur et chercheur – Département de psychologie, Université du Québec à Trois-Rivières

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

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

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

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

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

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

Président

D^r Stéphane P. Ahern, interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

Membres

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

M. Jean Bournival, pharmacien d'établissement, CISSS Chaudière-Appalaches (Hôtel-Dieu de Lévis)

M. Jean-Philippe Côté, pharmacien en établissement de santé

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

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

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

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

M. Bernard Keating, professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval

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

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

M. Daniel Reinharz, professeur, Département de médecine sociale et préventive – Université Laval

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

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

Membres citoyens

M^{me} Rosanna Baraldi

M^{me} Marie-France Boudreault

Spécialité des autres experts consultés : anesthésiologie, hématologie et oncologie médicale, médecine familiale, médecine interne, oncologie, pneumologie et pédiatrie et urologie.

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

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

Avis transmis au ministre en septembre 2018

Marque de commerce : Cysview

Dénomination commune : Hexaminolévulinate (chlorhydrate d')

Fabricant : BioSynt

Forme : Trousse

Teneur : 100 mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

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

À l'intention du public

Cysview^{MC} est un agent diagnostique, c'est-à-dire un médicament utilisé afin d'aider à l'identification d'une maladie. Cysview^{MC} est utilisé pour la détection du cancer de la vessie, un cancer fréquent, soit le cinquième cancer le plus souvent diagnostiqué au Canada. La plupart des cancers de la vessie trouvent leur origine dans les cellules qui tapissent la paroi interne de la vessie. On distingue les cancers qui n'envahissent pas le muscle de la vessie de ceux qui infiltreront ce muscle, et éventuellement, d'autres organes. Environ 75 % des nouveaux cas de cancer de la vessie n'envahissent pas le muscle et les tumeurs qui y sont associées peuvent être visualisées comme étant planes (carcinome *in situ*) ou formant une petite crête (tumeurs papillaires).

Santé Canada a autorisé la commercialisation de Cysview^{MC} afin d'aider à la détection des tumeurs papillaires du cancer de la vessie qui n'envahissent pas le muscle. Actuellement, les tumeurs de la vessie sont détectées lors d'un examen réalisé par le médecin à l'aide d'un dispositif spécial, un cystoscope muni d'une caméra et, généralement, d'une lumière blanche. Cette procédure permet d'examiner l'intérieur de la vessie, d'identifier les cellules anormales et de les enlever. L'utilisation de Cysview^{MC}, administré avant l'examen, et d'un cystoscope permettant un examen en lumière bleue, aideraient à mieux voir les tumeurs, car celles-ci émettent alors une fluorescence rouge.

Les résultats d'une étude confirment que l'utilisation de Cysview^{MC} permet de détecter un nombre plus important de tumeurs qui n'auraient pas été décelées sous examen en lumière blanche. Pourtant, cette meilleure capacité de détection, associée à l'ablation des tumeurs, ne semble pas avoir d'influence sur la réduction du nombre de nouvelles tumeurs, sur l'évolution de la maladie ou de ses complications, ni sur la survie des patients. En conséquence, l'INESSS juge que l'utilité clinique de cette nouvelle méthode diagnostique est limitée et qu'il n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de Cysview^{MC}.

Puisque la valeur thérapeutique de Cysview^{MC} n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus

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

par 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 de services sociaux, 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.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

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

BREF HISTORIQUE

Octobre 2017 [Avis de refus d'inscription à la Liste Établissements – Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Selon les statistiques publiées dans le rapport annuel de la Société canadienne du cancer en 2017, le cancer de la vessie occupe le quatrième rang des cancers diagnostiqués chez les hommes et le douzième rang chez les femmes. On estime à 2 990 le nombre de nouveaux cas de cancer de la vessie diagnostiqués au Québec durant l'année 2017 et à environ 600 le nombre de décès liés à cette maladie. Le cancer de la vessie est la huitième cause de décès par cancer au Canada (la cinquième chez l'homme et la onzième chez la femme). Le taux de survie nette, 5 ans après le diagnostic, est de 71 % chez les femmes et de 74 % chez les hommes (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer 2017).

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

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

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

On reconnaît aussi trois stades de tumeurs superficielles :

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

Place du médicament dans le diagnostic

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

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

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

Évaluation antérieure

Dans les travaux d'octobre 2017, l'INESSS n'a pas été en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de l'hexaminolévulinate, en cystoscopie en fluorescence, en ajout à la cystoscopie en lumière blanche. Les résultats d'un essai contrôlé ouvert (Stenzl 2010) portant sur des patients atteints d'un cancer de la vessie sans envahissement musculaire montraient que son utilisation permettait de détecter au moins une tumeur papillaire additionnelle chez une proportion significative de patients. Cependant, cette meilleure capacité de détection n'avait pas d'effet statistiquement significatif sur la récurrence des tumeurs neuf mois après leur résection. En outre, des données rétrospectives de suivi de cette population pendant un peu plus de quatre ans (Grossman 2012) ne permettaient pas de déceler d'avantage statistiquement significatif à l'utilisation de l'hexaminolévulinate sur la récurrence et la progression des tumeurs cancéreuses, ainsi que sur la mortalité. Or, l'INESSS était d'avis que l'utilité clinique d'une nouvelle méthode diagnostique ne se résume pas qu'à sa capacité de détection, mais qu'elle doit être associée à des effets à long terme tels qu'une diminution de la récurrence des tumeurs, de la progression vers un cancer invasif ou de la mortalité.

Analyse des données

Un argumentaire ainsi que plusieurs publications sont présentés en appui à cette deuxième évaluation de l'hexaminolévulinate pour la détection du cancer papillaire de la vessie de stades Ta et T1.

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

Cependant, la plupart de ces études n'ont pas été considérées par l'INESSS lors de ces travaux de réévaluation, pour les raisons suivantes :

- Dans son avis d'octobre 2017, l'INESSS a déjà présenté son appréciation des données des publications de Stenzl, de Grossman (2012) et de Grossman (2007) et retenu les conclusions du rapport d'examen rapide de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS 2017) portant sur les méta-analyses de Chou (2017) et de Gakis (2016).
- L'analyse rétrospective de Kamat (2016), qui reprend les résultats de l'étude de Stenzl au regard d'une nouvelle définition de la progression, n'a pas été retenue, car cette analyse n'avait pas été prévue au départ et la définition proposée n'est pas celle recommandée par les sociétés savantes.
- Les publications portant essentiellement sur la détection des carcinomes *in situ* (Fradet 2007, Jocham 2005, Schmidbauer 2004) n'ont pas été retenues puisque Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation de l'hexaminolévulinate pour cette indication. De plus, les résultats de la méta-analyse de Burger (2013) n'ont pas été retenus, car ils ne permettaient pas de distinguer le taux de récurrence associé à la résection des tumeurs T1 de celui des tumeurs CIS.
- Les données des essais de Gakis (2015) et de Daneshmand (2018) n'ont pas été retenues, car ces études ont été menées dans des contextes différents de ceux prévus par l'autorisation de Santé Canada. En effet, l'analyse rétrospective de Gakis (2015) évaluait l'utilisation de l'hexaminolévulinate à titre de facteur pronostic chez des patients ayant subi une ablation complète de la vessie (cystectomie radicale). Dans l'essai de Daneshmand, l'hexaminolévulinate était utilisé lors de cystoscopies de surveillance chez des patients présentant un haut risque de récurrence.

Néanmoins, l'INESSS a procédé à une revue approfondie de la documentation scientifique afin de relever les données susceptibles de modifier son appréciation des effets à long terme associés à l'utilisation de l'hexaminolévulinate pour la détection du cancer papillaire de la vessie de stades Ta et T1. Tous les essais cliniques à répartition aléatoire qui comparent la capacité de détection de l'hexaminolévulinate, en cystoscopie en fluorescence, à celle de la cystoscopie en lumière blanche, dont les résultats permettent de distinguer les différents stades de tumeurs et qui ne se limitent pas au taux de détection initial, ont été retenus. Huit essais cliniques répondant à ces critères ont été retenus, soit les études de Dragoescu (2011), de Geavlete (2010 et 2012), de Gkritisios (2014), d'Hermann (2011), de Karaolides (2012), de Neuzillet (2014) et d'O'Brien (2013). Il s'agit d'essais de faible niveau de preuve, qui avaient été écartés lors de l'évaluation antérieure, mais qui ont été retenus pour la réévaluation afin d'obtenir un portrait exhaustif des effets à long terme associés à la meilleure capacité de détection que procure l'hexaminolévulinate.

Parmi les publications soumises par le fabricant, l'INESSS a aussi retenu les résultats de l'étude de cohorte de Gallagher (2017).

Essais cliniques contrôlés et à répartition aléatoire

Les essais de Dragoescu, de Geavlete (2010 et 2012), de Gkritisios, d'Hermann, de Karaolides, de Neuzillet et d'O'Brien regroupent des patients atteints d'un cancer de la vessie sans envahissement musculaire ou chez qui l'on en soupçonne la présence à la suite de tests d'imagerie ou de cytologie urinaire positifs. Les patients admis dans ces études sont répartis de façon à ce que l'examen de détection soit réalisé avec l'une des procédures suivantes :

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

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

La séquence des opérations en présence d'hexaminolévulinate est un peu différente pour l'étude d'Hermann. En effet, des stratégies ont été prévues dans le protocole de certaines études (Geavlete 2010 et 2012, Gkritisios, Hermann), afin que les urologues devant réaliser les interventions ne connaissent pas la répartition des patients avant la fin de l'ablation des lésions en lumière blanche ni avant de s'être assurés de la qualité de l'intervention. Dans l'étude d'Hermann, ce n'est qu'après la cystoscopie de détection et l'ablation des lésions en lumière blanche que l'urologue est informé qu'il doit répéter ces procédures en lumière bleue. Dans les études de Geavlete (2010 et 2012) et de Gkritisios, une autre méthode a été utilisée; après l'instillation de l'hexaminolévulinate, une cartographie des lésions a été réalisée en lumière blanche et une autre en lumière bleue. Une fois la procédure en lumière blanche terminée, la carte des lésions visibles en lumière bleue était remise au chirurgien.

Analyse histologique et sélection de la population pour le suivi

Après l'étape de la détection, tous les tissus réséqués ont été analysés par un pathologiste local (Gkritisios, Hermann) ou par un comité indépendant (Geavlete 2010 et 2012, Neuzillet) afin de confirmer la présence d'un cancer de la vessie sans envahissement musculaire et de déterminer le stade et le grade des tumeurs. Le risque de récurrence associé aux tumeurs détectées a aussi été évalué dans six études (Dragoescu, Geavlete 2010 et 2012, Gkritisios, Karaolides, O'Brien). Mis à part l'étude d'O'Brien, toutes prévoyaient l'utilisation des critères de l'European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC, Sylvester 2006) pour l'évaluation du risque de récurrence, comme recommandé dans les lignes directrices de l'European Association of Urology (EAU) (Babjuk 2008, 2010 et 2011, EAU 2012). Seuls les patients chez qui s'est confirmée la présence d'un cancer de la vessie sans envahissement musculaire ont pu poursuivre leur participation (Dragoescu, Geavlete 2010 et 2012, Gkritisios, Hermann, Karaolides, Neuzillet, O'Brien). Certaines études n'ont retenu que les patients présentant des tumeurs à risque élevé de récurrence ou de haut grade (Geavlete 2010, Neuzillet).

Traitement adjuvant

Il était prévu au protocole de la plupart des études que les patients reçoivent un traitement adjuvant dans les 24 heures suivant l'ablation des tumeurs, soit des instillations intravésicales de mitomycine C (Dragoescu, Geavlete 2010 et 2012, O'Brien) ou d'épirubicine (Dragoescu, Gkritisios, Karaolides). D'autres traitements pouvaient être offerts après l'analyse histologique des tumeurs réséquées (Dragoescu, Geavlete 2012, Gkritisios, Karaolides, O'Brien); la posologie et les molécules utilisées étaient celles recommandées par l'EAU en fonction du risque de récurrence évalué selon les critères de l'EORTC (Dragoescu, Geavlete 2012, Gkritisios) ou celles prévues au protocole (O'Brien).

Suivi

La durée du suivi varie selon l'étude, soit de 6 semaines (Geavlete 2010, Neuzillet) à environ 40 mois (Gkritisios). Pour les études de courte durée, le suivi porte sur une sous-population de patients présentant des tumeurs à risque élevé de récurrence (Geavlete 2010) ou de haut grade (Neuzillet); il consiste en une nouvelle cystoscopie de détection et une nouvelle ablation des lésions, réalisées

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

environ six semaines après la première intervention. Le suivi de l'étude de Geavlete (2010) est réalisé en lumière blanche, et celui de l'essai de Neuzillet est réalisé en lumière blanche et en fluorescence.

Pour la plupart des essais de plus longue durée, la méthode de suivi utilisée est la cystoscopie de détection en lumière blanche (Geavlete 2012, Gkritsios, Hermann, Karaolides), parfois accompagnée d'une cytologie urinaire (Geavlete 2012). La fréquence du suivi varie selon les études, certaines rapportant des cystoscopies tous les trois mois (Dragoescu, Geavlete 2012, Gkritsios), d'autres tous les quatre mois (Hermann). Dans certaines études, la fréquence du suivi était déterminée en fonction de l'évaluation du risque de récurrence et n'était donc pas la même pour tous les patients (Karaolides, O'Brien).

Résultats

Les principaux résultats de ces études sont les suivants :

- Six semaines après une première intervention, les résultats d'une cystoscopie et d'une résection des tumeurs en lumière blanche montrent une réduction statistiquement significative de la proportion de nouvelles tumeurs à risque élevé de récurrence détectées dans le groupe hexaminolévulinate en fluorescence, comparativement au groupe lumière blanche. C'est aussi le cas pour les tumeurs papillaires de haut grade (Geavlete 2010).
- Dans une autre étude durant laquelle, six semaines après une première intervention, une cystoscopie et une résection des tumeurs en fluorescence étaient réalisées en plus de celle effectuée en lumière blanche, les résultats montrent que la proportion de nouvelles tumeurs est la même dans le groupe hexaminolévulinate en fluorescence que dans le groupe lumière blanche (Neuzillet).
- Pour la plupart des études de plus longue durée, les résultats des cystoscopies en lumière blanche menées à différentes étapes du suivi montrent que la proportion de patients présentant au moins une tumeur récurrente est numériquement moins élevée dans les groupes hexaminolévulinate en fluorescence que dans les groupes lumière blanche (Dragoescu, Geavlete 2012, Gkritsios, Hermann, Karaolides).
 - Les résultats de l'étude de Dragoescu sont de nature exploratoire.
 - Durant l'étude de Geavlete (2012), on observe une différence statistiquement significative en faveur du groupe hexaminolévulinate en fluorescence quant à la proportion de patients présentant une tumeur récurrente observée à chaque suivi trimestriel sur une période de 24 mois. C'est aussi le cas pour le suivi après 3 mois, ainsi que pour la période de suivi totale de près de 18 mois de l'étude de Karaolides.
 - Cependant, dans les études de Gkritsios et d'Hermann, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne la proportion de patients présentant une tumeur récurrente observée à différents moments du suivi, ni quant à la période de suivi totale d'environ 40 mois et de 12 mois, respectivement, pour chacune de ces études.
- Les résultats de l'essai d'O'Brien viennent contredire, dans une certaine mesure, les résultats des essais précédents. Durant le suivi à trois mois, la proportion de patients présentant au moins une tumeur récurrente est numériquement plus élevée dans le groupe hexaminolévulinate en fluorescence que dans le groupe lumière blanche. Cependant, la différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative et on constate qu'au total, un plus grand nombre de tumeurs de bas grade et un plus petit nombre de tumeurs de haut grade ont été détectées dans

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

le groupe hexaminolévulinate en fluorescence, par rapport au groupe lumière blanche. Après 12 mois, la proportion de patients présentant au moins une tumeur récurrente est numériquement moins élevée dans le groupe hexaminolévulinate en fluorescence, mais la différence avec le groupe lumière blanche n'est pas statistiquement significative.

- Quelques études ont rapporté des cas de progression vers un cancer invasif (Dragoescu, Geavlete 2012, Karaolides). Il s'agit d'un petit nombre de patients et il est moindre dans les groupes hexaminolévulinate en fluorescence que dans les groupes lumière blanche. Une seule étude présente une analyse statistique de ces résultats et cette analyse révèle que la différence entre les groupes n'est pas significative (Geavlete 2012).
- Aucune étude ne rapporte de cas de décès dus au cancer durant la période de suivi.

Discussion

Comme mentionné précédemment, ces études sont de faible niveau de preuve. Les éléments-clés relevés lors de l'analyse sont les suivants :

- Ces études ont été menées à devis ouvert (Hermann, Karaolides, Neuzillet, O'Brien), à simple insu (Geavlete 2010 et 2012, Gkritsios) ou dans des conditions qui n'ont pas été précisées (Dragoescu).
- Six de ces études ont été réalisées dans un seul centre (Dragoescu, Geavlete 2010 et 2012, Gkritsios, Karaolides, O'Brien) et les autres dans deux centres seulement (Hermann, Neuzillet). De plus, dans l'étude de Gkritsios, toutes les interventions ont été menées par un même urologue.
- Des informations concernant certains aspects méthodologiques sont manquantes ou incomplètes, notamment en ce qui concerne :
 - La méthode d'analyse statistique, la justification de la taille de l'échantillon, la puissance de la comparaison (Dragoescu, Geavlete 2010), le seuil de signification statistique, l'identification du paramètre d'évaluation primaire (Dragoescu).
 - La méthode de répartition aléatoire (Dragoescu, Geavlete 2010 et 2012, Hermann, Karaolides, O'Brien).
 - Les caractéristiques de départ des patients inclus dans l'étude, pour l'étape de détection (Geavlete 2010 et 2012, Gkritsios, Karaolides, Neuzillet).
 - Les personnes chargées de l'analyse histologique des tissus réséqués (Dragoescu, Karaolides, O'Brien).
 - La méthode de suivi cystoscopique, les critères d'évaluation du risque de récurrence et la justification de la conduite clinique adaptée à chaque niveau de risque (O'Brien).
 - La proportion de patients ayant terminé l'étude (Dragoescu, Geavlete 2010, Karaolides).
- Après l'étape de détection, seule une fraction de la population en intention de traiter est retenue pour l'analyse du taux de récurrence (Geavlete 2010 et 2012, Gkritsios, Hermann, Karaolides, Neuzillet, O'Brien). Les caractéristiques de base de cette sous-population ne sont pas présentées, ou ne le sont que partiellement. En conséquence, on ignore si les groupes sont équilibrés.
- Au cours de certaines études, les données de tous les patients n'ayant pas terminé l'étude, quel qu'en soit le motif, sont exclues des analyses (Geavlete 2012, O'Brien).
- Du fait de l'exclusion de nombreux cas à la suite de l'étape de détection, de même que des abandons, le taux d'attrition de certaines études atteint ou dépasse les 20 % (Geavlete 2010 et 2012, Gkritsios, Hermann, Neuzillet, O'Brien). Ainsi, l'analyse des données de suivi à 24 mois de l'étude de Geavlete (2012) n'inclut que 66 % de la population admise au départ, alors que l'analyse à 12 mois de l'étude d'O'Brien ne porte que sur 55 % de la population de départ.

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

- Certains de ces essais n'ont recruté que des patients pour lesquels il s'agissait d'un premier diagnostic de cancer de la vessie (Dragoescu, Neuzillet, O'Brien). Bien qu'on puisse s'attendre à ce que la population de ces études soit plus homogène, elle n'est pas représentative de la clientèle pouvant bénéficier de ce type d'intervention. De plus, considérant que la probabilité d'observer des tumeurs récurrentes après un premier cancer est moins élevée que chez des patients ayant déjà connu une ou plusieurs récurrences (Sylvester), les résultats de ces essais doivent être interprétés avec prudence.
- L'individualisation du recours à un traitement adjuvant ou de la fréquence du suivi, bien qu'étant justifiée par des guides de pratique (Dragoescu, Geavlete 2012, Gkirtsios, Karaolides) ou par des dispositions prévues au protocole (O'Brien), introduit un biais de performance qui nuit à l'interprétation des données.

En résumé, bien que les données cliniques montrent que l'utilisation de l'hexaminolévulinate, en cystoscopie en fluorescence, en ajout à la cystoscopie en lumière blanche est généralement associée à un taux de récurrence moins élevé que la cystoscopie en lumière blanche, la différence d'efficacité attribuable à l'hexaminolévulinate est jugée incertaine en raison de la faiblesse de la preuve et de l'hétérogénéité des études considérées. Les données disponibles ne permettent donc pas de conclure avec certitude que la meilleure capacité de détection que procure l'hexaminolévulinate a une influence sur la récurrence des tumeurs, l'évolution de la maladie ou la survie des patients. De plus, à la lumière des données de récurrence après six semaines, il n'est pas possible d'affirmer que l'utilisation de l'hexaminolévulinate pourrait favoriser l'excision complète des tumeurs, puisque les cas de récurrence observés durant ces études sont vraisemblablement l'expression de tumeurs résiduelles.

Étude de cohortes

La publication de Gallagher présente les résultats à trois ans de l'étude prospective unicentrique de Mariappan (2015), qui compare les données de deux cohortes de patients ayant subi une résection transurétrale d'une tumeur vésicale (RTUTV) pour un premier cancer de la vessie. Dans l'une de ces cohortes, la cystoscopie de détection et la RTUTV sont réalisées sous lumière blanche, et dans l'autre, elles sont réalisées en fluorescence, après l'instillation d'hexaminolévulinate. Après l'analyse histologique des tissus réséqués, on ne retient pour le suivi à long terme que les cas confirmés de cancer de la vessie sans envahissement musculaire et, plus précisément, les patients ayant subi une RTUTV de bonne qualité, c'est-à-dire qui répond aux critères suivants :

- un examen cystoscopique et une cartographie des lésions ont d'abord été réalisés;
- il est possible de démontrer que la résection de la tumeur est complète;
- la résection a été réalisée ou supervisée par un chirurgien expérimenté;
- les échantillons analysés montrent la présence de tissu musculaire;
- les patients ont reçu une instillation intravésicale de mitomycine C dans les 24 heures suivant la résection (Mariappan 2010 et 2012).

Tous les tissus réséqués ont été analysés par l'un de deux pathologistes locaux. Le risque de récurrence a été évalué selon les critères de l'EAU (Oosterlinck 2002) et la conduite clinique adaptée à chaque patient a été déterminée par une équipe multidisciplinaire, selon une politique locale encadrant le recours à d'autres traitements adjuvants et précisant, le cas échéant, le type de traitement ou de molécule et sa posologie.

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

Pour la publication de Gallagher, le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients présentant une tumeur récurrente trois ans après la RTUTV. Après 3 ans, les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- La proportion de patients présentant une tumeur récurrente est de 39 % dans la cohorte RTUTV en fluorescence et de 53 % dans la cohorte RTUTV en lumière blanche ($p = 0,02$).
- La proportion de patients ayant progressé vers un cancer envahissant le muscle est de 6,2 % dans la cohorte RTUTV en fluorescence et de 6,7 % dans la cohorte RTUTV en lumière blanche.
- Lorsque c'était possible, des patients de la cohorte RTUTV en fluorescence ont été appariés à des patients de la cohorte RTUTV en lumière blanche présentant les mêmes caractéristiques. L'analyse du taux de récurrence après trois ans montre que la proportion de patients présentant une tumeur récurrente est moins élevée dans la cohorte RTUTV en fluorescence que dans la cohorte RTUTV en lumière blanche ($p < 0,001$).

Les éléments-clés relevés lors de l'analyse de l'étude de Gallagher et de Mariappan (2015) sont les suivants :

- Il s'agit d'une étude à devis ouvert, réalisée dans un seul centre.
- Les patients admissibles n'ont pas été répartis de façon aléatoire dans l'une des deux cohortes. En fait, les données de chaque cohorte ont été compilées sur des périodes différentes, en commençant par les données de cohorte en lumière blanche.
- Seulement deux chirurgiens ont procédé à toutes les RTUTV en fluorescence. De plus, l'analyse histologique de tous les tissus réséqués a été réalisée par deux pathologistes locaux.
- La méthode d'analyse statistique est peu détaillée : la justification de la taille de l'échantillon, la puissance de la comparaison et le seuil de signification statistique ne sont pas précisés.
- Les caractéristiques de base de la sous-population de patients retenus pour l'analyse à long terme ne sont pas présentées. En conséquence, on ignore si les groupes sont équilibrés. De plus, la population à l'étude n'est pas représentative de la clientèle pouvant bénéficier de ce type d'intervention puisque seuls les patients ayant eu un diagnostic de cancer de la vessie récent étaient admissibles et que le risque de récurrence est moins élevé chez eux-ci.
- La méthode de suivi cystoscopique ainsi que sa fréquence ne sont pas précisées.
- Les critères d'évaluation du risque de récurrence employés dans cette étude (EAU 2002) sont désuets et ont, depuis plusieurs années, été remplacés par ceux de l'EORTC. Fondée sur ces critères ainsi que sur une politique locale, l'individualisation du recours à un traitement adjuvant est une limite à l'interprétation et à la généralisation des résultats.
- Les données de tous les patients n'ayant pas terminé l'étude, quel qu'en soit le motif, sont exclues des analyses.
- Les étapes de sélection de même que les abandons font que le taux d'attrition est très élevé et que les analyses des données de suivi après un an et après trois ans n'incluent, respectivement, que 35 % et 27 % de la population de départ.

Il s'agit donc d'une étude de faible niveau de preuve. Le fait de n'avoir retenu que les RTUTV de bonne qualité peut compromettre la validité externe, car il est vraisemblable qu'en pratique clinique, tous les critères de qualité ne seront pas nécessairement réunis. De plus, les RTUTV en fluorescence ont été réalisées sans détection ni cartographie préalables en lumière blanche, et par seulement deux chirurgiens, ce qui n'est pas représentatif de la pratique clinique, ni de l'indication de Santé Canada qui recommande que l'hexaminolévulinate soit utilisé comme adjuvant à la cystoscopie en lumière blanche.

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

Ces constats ainsi que la collecte séquentielle, à des périodes différentes, des données de chaque cohorte, sèment le doute sur l'effet réel de l'hexaminolévulinate et de la RTUTV en fluorescence sur la récurrence des tumeurs. En effet, on ne peut exclure que les avantages observés dans la cohorte RTUTV en fluorescence soient dus à l'expertise des deux chirurgiens responsables de toutes les interventions ou à l'influence favorable, sur les conditions de suivi, de l'expérience acquise au préalable auprès de la cohorte RTUTV en lumière blanche. D'ailleurs, les auteurs de l'étude mentionnent qu'ils ne peuvent affirmer avec certitude que l'utilisation de l'hexaminolévulinate et de la RTUTV en fluorescence est responsable de l'amélioration du taux de récurrence.

Besoin de santé

L'INESSS juge qu'un grand besoin de santé pourrait être comblé par la venue d'une technologie permettant de mieux détecter et de mieux traiter des tumeurs malignes. En effet, la détection de l'ensemble des tumeurs ainsi que leur résection complète sont des conditions essentielles à la réussite du traitement contre le cancer de la vessie. Cependant, les données disponibles ne permettent pas d'affirmer que la meilleure capacité de détection que procure l'hexaminolévulinate, en cystoscopie en fluorescence, en ajout à la cystoscopie en lumière blanche, pourrait combler ce besoin. En effet, cette meilleure capacité de détection ne semble pas avoir d'effet sur :

- les soins aux patients, soit le nombre de chirurgies, d'hospitalisations ou de cystoscopies pouvant être évitées, ou sur l'utilisation d'un traitement de chimiothérapie moins agressif;
- l'évolution de la maladie, soit la présence de tumeurs résiduelles ou récurrentes ou la progression vers un cancer invasif;
- la survie des patients, qu'il s'agisse de survie globale ou de survie sans récurrence;
- la qualité de vie des patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'hexaminolévulinate ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique comme adjuvant à la cystoscopie en lumière blanche dans la détection du cancer papillaire de la vessie sans envahissement musculaire.

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

Motifs de la position unanime

- Les données de plusieurs essais cliniques montrent que l'utilisation de l'hexaminolévulinate, en cystoscopie en fluorescence, en ajout à la cystoscopie en lumière blanche, est généralement associée à un taux de récurrence numériquement et souvent statistiquement moins élevé que la cystoscopie en lumière blanche. Cependant, la différence d'efficacité attribuable à l'hexaminolévulinate est jugée incertaine en raison de la faiblesse de la preuve.
- L'ensemble des données disponibles ne permet pas de conclure avec certitude que la meilleure capacité de détection que procure l'hexaminolévulinate a une influence sur la récurrence des tumeurs, l'évolution de la maladie ou la survie des patients.
- De plus, à la lumière des données de récurrence après six semaines, on ne peut affirmer que l'utilisation de l'hexaminolévulinate pourrait favoriser l'excision complète des tumeurs.

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

- L'INESSS est toujours d'avis que l'utilité clinique d'une nouvelle méthode diagnostique ne se résume pas qu'à sa capacité de détection, mais qu'elle doit tenir compte des effets à long terme qui y sont associés.
- Le besoin de santé est important, mais les données disponibles sont insuffisantes pour statuer sur le bénéfice d'utiliser l'hexaminolévinolate, en cystoscopie en fluorescence, en ajout à la cystoscopie en lumière blanche pour la détection du cancer papillaire de la vessie sans envahissement musculaire.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).** Blue light cystoscopy in patients with suspected non-muscle invasive bladder carcinoma: a review of clinical utility. Ottawa: CADTH; 2017 Feb. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal). [En ligne. Page consultée le 5 juillet 2018] https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0848_Blue%20Light%20Cystoscopy_Final.pdf
- **Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et coll.** EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol 2008;54(2):303-14.
- **Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et coll.** EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. Eur Urol 2011;59:997-1008.
- **Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et coll.** Guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) Bladder Cancer. European Association of Urology Guidelines; 2010. [En ligne. Page consultée le 5 juillet 2018] <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-TaT1-non-muscle-invasive-bladder-cancer-2010.pdf>
- **Burger M, Grossman HB, Doller M, et coll.** Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. Eur Urol 2013;64(5):846-54.
- **Chou R, Selph S, Buckley DI, et coll.** Comparative effectiveness of fluorescent versus white light cystoscopy for initial diagnosis or surveillance of bladder cancer on clinical outcomes: systematic review and meta-Analysis. J Urol 2017;197(3Pt1):548-58.
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2017. Toronto, ON : Société canadienne du cancer; 2017. [En ligne. Page consultée le 11 juillet 2017] <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2017-FR.pdf>
- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer.** Statistiques canadiennes sur le cancer 2018. Toronto, ON : Société canadienne du cancer; 2018. [En ligne. Page consultée le 23 juillet 2018] <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2018-FR.pdf>
- **Daneshmand S, Patel S, Lotan Y, et coll.** Efficacy and safety of blue light flexible cystoscopy with hexaminolevulinate in the surveillance of bladder cancer: a phase III, comparative, multicenter study. J Urol 2018;199(5):1158-65.
- **Dragoescu O, Tomescu P, Panus A, et coll.** Photodynamic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer using hexaminolevulinic acid. Rom J Morphol Embryol 2011;52(1):123-7.
- **European Association of Urology (EAU).** EAU Pocket Guidelines. European Association of Urology Clinical Guidelines; 2012. [En ligne. Page consultée le 5 juillet 2018] <http://uroweb.org/wp-content/uploads/2012-EAU-Pocket-Guidelines-on-Non-muscle-invasive-Bladder-Cancer.pdf>
- **Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, et coll.** A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a Phase III multicenter study. J Urol 2007;178(1):68-73.
- **Gakis G et Fahmy O.** Systematic review and meta-analysis on the impact of hexaminolevulinate - versus white-light guided transurethral bladder tumor resection on progression in non-muscle invasive bladder cancer. Bladder Cancer 2016;2(3):293-300.

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

- **Gakis G, Ngamsri T, Rausch S, et coll.** Fluorescence-guided bladder tumour resection: impact on survival after radical cystectomy. *World J Urol* 2015;33(10):1429-37.
- **Gallagher KM, Gray K, Anderson CH, et coll.** 'Real-life experience': recurrence rate at 3 years with Hexvix((R)) photodynamic diagnosis-assisted TURBT compared with good quality white light TURBT in new NMIBC-a prospective controlled study. *World J Urol* 2017;35(12):1871-7.
- **Geavlete B, Jecu M, Multescu R, et coll.** HAL blue-light cystoscopy in high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer--re-TURBT recurrence rates in a prospective, randomized study. *Urology* 2010;76(3):664-9.
- **Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, et coll.** Treatment changes and long-term recurrence rates after hexaminolevulinate (HAL) fluorescence cystoscopy: does it really make a difference in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)? *BJU Int* 2012;109(4):549-56.
- **Gkritsios P, Hatzimouratidis K, Kazantzidis S, et coll.** Hexaminolevulinate-guided transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer does not reduce the recurrence rates after a 2-year follow-up: a prospective randomized trial. *Int Urol Nephrol* 2014;46(5):927-33.
- **Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, et coll.** A Phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol* 2007;178(1):62-7.
- **Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, et coll.** Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2012;188(1):58-62.
- **Haute autorité de santé (HAS).** HEXVIX 85 mg, poudre et solvant pour solution pour administration intravésicale. Avis 28 février 2007. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. 2007. [En ligne. Page consultée le 14 juin 2017] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4100_hexvix_.pdf
- **Hermann GG, Mogensen K, Carlsson S, et coll.** Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in Ta/T1 patients: a randomized two-centre study. *BJU Int* 2011;108(8Pt2):E297-303.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Cysview^{MC} – Détection du cancer papillaire de la vessie. Québec, Qc : INESSS;2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2017/Cysview_2017_10.pdf
- **Jocham D, Witjes F, Wagner S, et coll.** Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol* 2005;174(3):862-6.
- **Kamat AM, Cookson M, Witjes JA, et coll.** The impact of blue light cystoscopy with hexaminolevulinate (HAL) on progression of bladder cancer - a new analysis. *Bladder Cancer* 2016;2(2):273-8.
- **Karaolides T, Skolarikos A, Bourdounis A, et coll.** Hexaminolevulinate-induced fluorescence versus white light during transurethral resection of noninvasive bladder tumor: does it reduce recurrences? *Urology* 2012;80(2):354-9.
- **Mariappan P, Finney SM, Head E, et coll.** Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int* 2012;109(11):1666-73.
- **Mariappan P, Rai B, El-Mokadem I, et coll.** Real-life experience: early recurrence with Hexvix photodynamic diagnosis-assisted transurethral resection of bladder tumour vs good-quality white light TURBT in new non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology* 2015;86(2):327-31.
- **Mariappan P, Zachou A et Grigor KM.** Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol* 2010;57(5):843-9.
- **Neuzillet Y, Methorst C, Schneider M, et coll.** Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol* 2014;32(8):1135-40.
- **O'Brien T, Ray E, Chatterton K, et coll.** Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs

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

conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int 2013;112(8):1096-104.

- **Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, et coll.** Guidelines on bladder cancer. Eur Urol 2002;41(2):105-12.
- **Rouprêt M, Neuzillet Y, Masson-Lecomte A, et coll** Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs de la vessie. Prog Urol 2016;27 Suppl 1:S67-91.
- **Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, et coll.** Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. J Urol 2004;171(1):135-8.
- **Stenzl A, Burger M, Fradet Y, et coll.** Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol 2010;184(5):1907-13.
- **Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et coll.** Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006;49(3):466-77.

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

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

ERLEADA^{MC} – Cancer de la prostate
Avis transmis au ministre en septembre 2018

Marque de commerce : Erleada
Dénomination commune : Apalutamide
Fabricant : Janss. Inc.
Forme : Comprimé
Teneur : 60 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Erleada^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration (CPRCnm), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

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

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration, chez les personnes :
 - à risque élevé de développer des métastases à distance malgré un traitement de privation androgénique. Le risque élevé est défini par un temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique inférieur ou égal à 10 mois;
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.

À l'intention du public

Erleada^{MC} est un médicament utilisé pour traiter le cancer de la prostate à un stade avancé. Il s'agit d'un type de cancer fréquent et grave. Les patients, à ce stade de la maladie, vivent habituellement moins de 5 ans et il n'existe aucun traitement pour guérir ce type de cancer. Erleada^{MC} vise à ralentir la progression de la maladie, à prolonger la survie ou à améliorer le confort des patients. Il peut être donné lorsque le traitement hormonal n'est plus efficace, mais que le patient n'a pas encore de métastases. Actuellement, les hommes à ce stade de la maladie ne reçoivent généralement 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

traitement anticancéreux; ils continuent leur traitement hormonal et sont suivis. Lorsque des métastases apparaissent, on les traite avec Zytiga^{MC} ou Xtandi^{MC}.

L'évaluation de l'efficacité d'Erleada^{MC} repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats de cette étude montrent qu'Erleada^{MC} retarde l'apparition des métastases d'environ 2 ans par rapport à un placebo. Par contre, on ne sait pas si ce médicament prolonge la vie des patients, mais il ne semble pas détériorer leur qualité de vie par rapport au placebo.

Le coût de traitement avec Erleada^{MC}, en ajout au traitement hormonal, est élevé. Le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est aussi élevé lorsqu'il est comparé au traitement hormonal seul. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des 3 prochaines années, Erleada^{MC} entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 19,2 millions de dollars sur le budget de la RAMQ.

Bien que cette maladie ne puisse pas être guérie à ce stade, l'INESSS est conscient de l'importance de retarder la progression de la maladie et de conserver une bonne qualité de vie le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler 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, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Erleada^{MC} à la condition qu'il soit inscrit à la section des médicaments d'exception des listes et que le fabricant contribue à réduire le fardeau économique pour le système de santé.

Évaluation

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'apalutamide est un inhibiteur du récepteur des androgènes qui agit sur plusieurs étapes de la voie de signalisation de ces récepteurs, entraînant la diminution de la prolifération des cellules tumorales et une augmentation de l'apoptose. Il est administré par voie orale et est indiqué « pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) ». Il s'agit de la première évaluation d'Erleada^{MC}, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer de la prostate est une maladie fréquente et grave. De fait, il représente le type le plus fréquemment diagnostiqué ainsi que la troisième cause de décès par cancer chez les hommes au

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

Québec. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2017, 4 800 nouveaux cas ont été diagnostiqués au Québec et que 880 personnes sont décédées des suites de cette maladie.

La majorité des cancers de la prostate sont diagnostiqués à un stade relativement précoce et ils sont adéquatement traités par chirurgie ou radiothérapie. Malgré ces traitements, la maladie récidivera et progressera vers un stade avancé chez environ 20 % à 30 % des patients (Crona 2017, Huang 2018). Le traitement initial d'un cancer avancé consiste en une privation androgénique par la castration chirurgicale ou l'administration d'agonistes ou d'antagonistes de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH). La plupart des patients vont répondre au blocage androgénique. Une évolution de la maladie surviendra toutefois inexorablement dans les 18 mois à 36 mois malgré une castration efficace (Crona 2017, Huang 2018). Les patients qui n'ont pas de signe visible de métastases à l'imagerie, mais qui ont une augmentation rapide de leurs marqueurs biologiques, et en particulier de la concentration de l'antigène prostatique spécifique (APS), présentent un risque élevé d'évolution vers une maladie métastatique dans les deux années suivantes (Terada 2017). Actuellement, l'ajout d'un antiandrogène de première génération (bicalutamide ou nilutamide) à la thérapie de privation androgénique (TPA) peut être offert aux patients atteints d'un CPRCnm.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude SPARTAN (Smith 2018), complétée par des données de qualité de vie (Saad 2018), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude SPARTAN 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'apalutamide à celles d'un placebo, tous deux en association avec une TPA. Elle a été réalisée chez 1 207 hommes atteints d'un CPRCnm, à risque élevé de développer des métastases. Un risque élevé est défini par un doublement de la concentration d'APS inférieur ou égal à 10 mois. Les sujets devaient présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 2:1 et par stratification selon le temps de doublement de l'APS, l'usage d'agent ciblant le remodelage osseux et la classification de la maladie ganglionnaire locorégionale. L'apalutamide, ou le placebo, était administré par voie orale à raison d'une dose quotidienne de 240 mg 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 ou la dose pouvait être réduite.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans métastase évaluée par un comité indépendant. Une analyse était prévue au protocole pour évaluer ce paramètre; elle a été réalisée après la survenue de 378 événements témoignant de l'apparition de métastases à distance ou de décès. Si le paramètre principal était significatif, tous les paramètres secondaires étaient testés selon un ordre hiérarchisé. Pour les paramètres dont la survenue est plus tardive, des analyses intermédiaires étaient prévues au protocole et les seuils de signification statistique ont été ajustés pour la multiplicité des analyses. Les principaux résultats, obtenus chez la population en intention de traiter après un suivi médian de 20,3 mois, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité de l'étude SPARTAN (Smith 2018, FDA 2018)

Paramètre d'efficacité ^a	Apalutamide (n = 806)	Placebo (n = 401)	RRI (IC95 %) et valeur p
Survie médiane sans métastase à distance ^b selon le comité indépendant	40,5 mois ^c	16,2 mois	0,28 (0,23 à 0,35) p < 0,001
Survie médiane sans métastase à distance ^b selon les investigateurs ^d	41,2 mois ^c	14,6 mois	0,25 (0,21 à 0,31) p < 0,001
Délai médian avant l'apparition de métastases	40,5 mois ^c	16,6 mois	0,27 (0,22 à 0,34) p < 0,001
Survie médiane sans progression ^e	40,5 mois ^c	14,7 mois	0,29 (0,24 à 0,36) p < 0,001
Temps médian écoulé avant la progression symptomatique	Non atteint	Non atteint	0,45 (0,32 à 0,63) p < 0,00001 ^{d,f}
Survie médiane globale	Non atteinte	39 mois ^c	0,70 (0,47 à 1,04) p = 0,07

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

a Analyse principale de la survie sans métastase réalisée après un suivi médian de 20,3 mois.

b Déterminée selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1 (Eisenhauer 2009).

c La médiane a été estimée à partir d'un très faible nombre d'événements.

d Ces données proviennent du rapport de la Food and Drug Administration (Erlinda) 2018.

e Définie par le temps écoulé de la répartition aléatoire à la première date documentée par imagerie d'apparition de métastases locales ou à distance ou la mort, peu importe la cause.

f Les résultats obtenus ont atteint le seuil de significativité prédéfini d'O'Brien-Flemming de 0,00008.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Elle comporte un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, les caractéristiques des patients sont bien réparties entre les groupes, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents, très peu de sujets ont été perdus de vue au suivi, peu de déviations majeures au protocole ont été relevées et le plan statistique est adéquat.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé approprié dans le contexte d'une maladie non métastatique. La survie globale aurait toutefois été un paramètre d'évaluation préférable pour apprécier la pertinence de commencer un traitement avec un antiandrogène de seconde génération à un stade moins avancé de la maladie.

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

- Le placebo est un comparateur jugé acceptable en absence de traitement standard à ce stade de la maladie. Toutefois, l'INESSS est d'avis que le bicalutamide aurait également été un comparateur pertinent, car il s'agit d'un traitement qui peut être administré à ces patients.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un âge médian de 74 ans et présentaient un statut de performance selon l'ECOG de 0 (77 %) ou 1 (23 %). La majorité des patients avaient reçu un agoniste ou un antagoniste de la LHRH (97 %) ou un agent antiandrogénique de première génération (73 %). Le temps médian écoulé entre le diagnostic et la répartition aléatoire était de 7,9 ans. Le temps de doublement de la concentration d'APS a été inférieur ou égal à 6 mois chez la majorité des patients (71 %) et le taux médian de l'APS était de 7,83 ng/ml.

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

- Bien que la population étudiée semble un peu plus âgée que celle rencontrée en pratique clinique, elle est somme toute représentative de celle à traiter au Québec à ce stade de la maladie.

Les résultats de l'analyse principale démontrent que l'apalutamide prolonge la survie sans métastase des hommes atteints d'un CPRCnm, comparativement à un placebo. Bien que l'ampleur de ce gain soit jugée très importante, il est difficile à estimer puisqu'il est basé sur la survenue d'un seul événement dans le groupe apalutamide (FDA 2018). Par contre, une nette séparation des courbes de survie sans métastase est constatée tout au long du suivi et la diminution de 72 % du risque de progression ou de décès est jugée substantielle. Le bénéfice sur la survie sans métastase est par ailleurs corroboré par l'évaluation des investigateurs et il est également observé dans tous les sous-groupes prédéfinis, ce qui renforce la portée des conclusions. De plus, les résultats obtenus pour le délai avant l'apparition des métastases et la survie sans progression sont en phase avec ceux de la survie sans métastase et appuient donc le paramètre principal. Notons que, contrairement à la survie sans métastase, la survie sans progression inclut les progressions locorégionales. La similarité des résultats obtenus pour ces deux paramètres semble indiquer que les progressions sont principalement dues à des métastases distantes. En ce qui concerne la survie globale, aucune différence entre les groupes n'a été observée et le pourcentage de patients en vie est élevé et semblable (92 % contre 89,5 %). Des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre.

Quant à l'innocuité, des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 45 % des patients traités avec l'apalutamide comparativement à 34 % de ceux ayant reçu le placebo. Les principaux avec l'apalutamide sont l'hypertension (14,3 % contre 11,8 %), les éruptions cutanées (5,2 % contre 0,3 %) et les fractures (2,7 % contre 0,8 %). La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est légèrement supérieure dans le groupe ayant reçu l'apalutamide (7,2 % contre 2 %) et le pourcentage de patients chez lesquels une réduction de dose (11 % contre 3,3 %) ou un arrêt temporaire du traitement (34 % contre 19 %) a été requis est également plus élevé dans ce groupe. L'INESSS considère que l'apalutamide est un traitement bien toléré. Les effets indésirables qu'il provoque sont connus et peuvent être pris en charge, car ce sont ceux généralement observés avec les inhibiteurs des récepteurs des androgènes.

Des analyses de qualité de vie réalisées sur la population en intention de traiter de l'étude SPARTAN ont été appréciées. Le questionnaire utilisé, soit le *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P), est un outil validé. Notons qu'au moins 96 % des sujets évaluable ont répondu aux questionnaires jusqu'au cycle 29. Il ressort notamment de ces analyses une absence de différence statistiquement et cliniquement significative quant à la variation moyenne du score total FACT-P dans le temps, par rapport aux valeurs initiales, dans les deux groupes. De plus, aucune différence de qualité de vie n'a été mise en évidence entre les groupes. L'INESSS est d'avis que, lorsqu'il est comparé à un placebo, l'apalutamide ne semble pas avoir un effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients. De fait, à ce stade de la maladie, les patients ont une bonne qualité de vie et elle semble se maintenir avec l'apalutamide.

Place de l'apalutamide dans l'algorithme de traitement

À l'apparition des métastases, les patients québécois reçoivent actuellement de l'enzalutamide ou de l'abiratéron. Ces deux molécules ne peuvent toutefois être administrées l'une à la suite de l'autre, car

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

leur efficacité est fortement limitée par l'existence d'une résistance croisée (Lebdai 2015, Shore 2018). Étant donné que l'apalutamide est une molécule qui appartient à la même famille que l'enzalutamide, il serait difficile de justifier l'utilisation de l'abiratéron ou de l'enzalutamide après celle de l'apalutamide. Par conséquent, à l'apparition de métastases asymptomatiques ou peu symptomatiques, les patients feront l'objet d'un suivi médical jusqu'à ce que celles-ci deviennent symptomatiques. Ils pourront alors recevoir un traitement tel que le docetaxel ou le radium 223. Selon les experts consultés, il est plausible que l'instauration d'un traitement à un stade moins avancé de la maladie par rapport à la surveillance active jusqu'à l'apparition des métastases puisse engendrer des bénéfices. Toutefois, en l'absence de données probantes sur la survie globale, l'INESSS ne peut se prononcer sur la meilleure séquence de traitement.

Besoin de santé

Les patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique dont le taux d'APS s'élève rapidement malgré une TPA ont peu d'options thérapeutiques. Seul un traitement avec un antiandrogène de première génération tel que le bicalutamide peut leur être offert. Ce type de traitement a toutefois une efficacité limitée et la maladie évoluera vers un stade métastatique chez tous les patients. L'apalutamide représenterait donc une nouvelle option de traitement pour ceux chez qui le risque de développer des métastases est élevé. L'INESSS juge que les bénéfices cliniques observés sur la survie sans métastase répondent à un besoin de santé chez ces patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'apalutamide satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du CPRCnm chez les patients présentant un risque élevé de développer des métastases à distance.

Motifs de la position unanime

- L'apalutamide améliore de façon cliniquement très importante la survie sans métastase à distance des patients, par rapport au placebo.
- Des données à plus long terme sont nécessaires pour évaluer l'effet de l'apalutamide sur la survie globale des patients. Celles-ci permettront d'établir la pertinence de commencer un traitement avec un antiandrogène de seconde génération à un stade moins avancé de la maladie.
- L'apalutamide est bien toléré. Les effets indésirables qu'il provoque peuvent être pris en charge adéquatement.
- Il ne semble pas altérer la qualité de vie des patients.
- L'apalutamide représente une nouvelle option de traitement à un stade de la maladie où aucun traitement avéré efficace n'est disponible. Il pourrait répondre à un besoin clinique chez les patients présentant un risque élevé d'évolution de la maladie vers un stade métastatique.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 60 mg d'apalutamide est de 28,35 \$. Son coût mensuel de traitement, à la dose quotidienne recommandée de 240 mg, est de 3 401 \$.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'apalutamide en ajout à une TPA comparativement à une TPA employée seule, pour le traitement des patients atteints d'un CPRCnm. Cette analyse :

- se base sur un modèle de survie cloisonnée à trois états de santé, soit la survie sans métastase, la survie avec métastases et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 15 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité de l'étude SPARTAN. Les données de survie sans métastase et de survie globale sont extrapolées à l'aide d'une approche paramétrique;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie obtenues au questionnaire *EuroQol Group 5-dimensional 3-levels* (EQ-5D-3L) tirées de l'étude SPARTAN;
- est réalisée selon une perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des médicaments, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables et de la maladie, des tests diagnostiques, des traitements subséquents, ainsi que ceux des soins de fin de vie. Une perspective sociétale est également considérée, dans laquelle s'ajoutent les pertes de productivité des proches aidants ainsi que les dépenses non médicales.

Sur la base de cette analyse probabiliste, le ratio coût-utilité incrémental de l'ajout de l'apalutamide à une TPA s'établit à 123 874 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY) comparativement à la TPA. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et 100 000 \$/QALY gagné est de 1,3 % et 35,4 %, respectivement. Sur la base d'une analyse déterministe, les analyses de sensibilité effectuées montrent que le ratio de 115 551 \$/QALY gagné pourrait varier de 89 053 \$/QALY gagné à 289 713 \$/QALY gagné.

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

- **Survie globale :** Le fabricant suppose que l'usage de l'apalutamide générera un gain de survie globale non actualisé de ■■ mois. L'INESSS est d'avis que les données actuelles ne sont pas suffisamment matures pour confirmer la présence d'un tel bénéfice. Par conséquent, aucun gain n'est considéré dans son scénario principal. Un avantage de survie globale a néanmoins été exploré en analyse de sensibilité : il repose sur les extrapolations effectuées par le fabricant et, afin de réduire l'incertitude, l'horizon temporel a été réduit à 10 ans.
- **Survie sans métastase :** Selon ce qui est modélisé par le fabricant, l'usage de l'apalutamide prévient l'apparition de métastases pour certains patients. Par contre, de l'avis de l'INESSS, cette hypothèse n'est pas suffisamment étayée et c'est pourquoi il retient une approche plus conservatrice de l'extrapolation de la survie sans métastase. Il a également effectué une analyse de sensibilité où des données rétrospectives non publiées de deux centres canadiens, chez une population atteinte d'un CPRCnm sans mention du niveau de risque de développement de métastases, sont incorporées pour informer la survie à long terme.
- **Décrément d'utilité associé au traitement :** Celui en lien avec la prise de l'apalutamide en ajout à la TPA est considéré comme moins élevé que celui associé à la TPA seule dans l'analyse du

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

fabricant. L'INESSS n'a pas retenu cette hypothèse, parce que l'effet clinique de cette différence minime est incertain.

- Traitements subséquents : Il est supposé que l'abiratérone ou l'enzalutamide pourrait être administré à un stade métastatique après l'usage de l'apalutamide. Toutefois, aucune donnée ne prouve qu'il est bénéfique de donner l'un ou l'autre de ces médicaments après l'apalutamide. C'est pourquoi le coût de ces traitements subséquents chez le groupe recevant l'apalutamide a été retiré. Toutefois, leur effet présumé sur la survie globale n'a pu être retiré, ce qui constitue une limite.
- Coût de traitement avec l'abiratérone : Le fabricant a considéré l'arrivée d'une version générique de l'abiratérone. Or l'INESSS a considéré le coût de traitement avec l'innovateur.

Une limite importante à l'analyse a également été relevée. Elle concerne la structure du modèle, en ce qui a trait à l'état de survie avec métastases. Selon l'INESSS, il aurait pu être scindé en deux sous-états : l'un où les patients ont des métastases asymptomatiques ou légèrement symptomatiques et l'autre où les métastases sont symptomatiques. Notons que la valeur d'utilité considérée par le fabricant a été mesurée chez des sujets dont la maladie venait juste d'être métastatique, donc peu d'entre eux avaient un cancer métastatique symptomatique. La modélisation ne capte donc pas adéquatement les différences en termes de qualité de vie à l'intérieur de cet état de santé. La modification de la structure du modèle aurait pu affecter favorablement l'efficacité de l'apalutamide.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'apalutamide, en ajout à une TPA, à une TPA seule pour le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration chez les hommes présentant un risque élevé de développer des métastases à distance (INESSS)

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
Fabricant	1,18	1,05	121 463	115 551
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie globale	0,00	0,08	103 355	1 362 947
2. Survie sans métastase	1,18	1,03	117 161	113 739
3. Décrément d'utilité associé au traitement	1,18	1,04	127 336	121 940
4. Traitements subséquents	1,18	1,05	112 321	106 853
5. Coût de traitement avec l'abiratéron	1,18	1,05	124 977	118 893
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4+5	0,00	0,05	63 135	1 154 566 ^b
BORNE INFÉRIEURE ^c				
2+3+4+5	0,90	0,72	99 266	137 081
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2 ^d +3+4+5	0,00	0,01	100 278	9 356 913
ANALYSES DE SENSIBILITÉS PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit $\leq$ à 100 000 \$/QALY gagné			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; TPA : Thérapie de privation androgénique.

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

b La perspective de l'analyse a un impact modeste sur les résultats : le ratio coût-utilité différentiel selon une perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux est d'environ 1,3 M\$/QALY gagné.

c Un horizon temporel, plus court, de 10 ans est considéré afin de réduire l'incertitude sur les extrapolations effectuées.

d Une extrapolation plus conservatrice de la survie sans métastase avec la TPA est retenue.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de près de 1,2 M\$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, il serait d'au moins 137 081 \$/QALY gagné, si on considère un gain de survie globale, mais pourrait aussi être très élevé lorsque seuls des bénéfices additionnels très modestes sont modélisés. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 100 000 \$/QALY gagné est de 0 %.

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

Analyse d'impact budgétaire

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

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de cas de cancer de la prostate au Québec	24 112 ^a	24 112 ^b
Proportion de patients diagnostiqués pour un CPRCnm	%	5 %
Proportion de patients présentant un temps de doublement de l'APS ≤ à 10 mois	%	50 %
Proportion de patients traités	%	84 %
Proportion de patients assurés par la RAMQ	%	87 %
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	, et	438, 104 et 104
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'apalutamide (3 ans)	%, % et %	75 %, 80 % et 85 %
COÛT DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)		
Coût de traitement annuel avec l'apalutamide et la TPA	\$	s.o.
Coût de traitement moyen avec l'apalutamide et la TPA	s.o.	75 156 \$

APS : Antigène prostatique spécifique; CPRCnm : Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique; s.o. : Sans objet; TPA : Thérapie de privation androgénique.

a Le nombre de cas prévalents constitue la population considérée aux fins des calculs chaque année.

b Le nombre de cas prévalents constitue la population considérée aux fins des calculs à l'année 1, alors que le nombre de cas incidents est retenu aux années 2 et 3.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de patients, un impact budgétaire net sur trois ans de 13 023 612 \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

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

- Nombre de cas de cancer de la prostate au Québec : Dans l'analyse du fabricant, le nombre de cas prévalents constitue la population considérée aux fins des calculs chaque année. L'INESSS a plutôt considéré le nombre de cas prévalents à l'année 1 et le nombre de cas incidents aux années 2 et 3. Cela a un effet à la baisse sur les coûts.
- Proportion de patients diagnostiqués pour un CPRCnm : Selon l'INESSS, cette proportion pourrait être légèrement plus élevée que celle retenue par le fabricant. L'estimation se base sur les données de Kirby (2011), lesquelles rapportent la proportion de patients dont le cancer devient résistant à la castration (10 % à 20 %), ainsi que sur l'avis d'experts sur le pourcentage de ces patients dont la maladie est non métastatique au diagnostic (30 % à 50 %). Ces changements augmentent l'impact budgétaire.
- Proportion de patients assurés par la RAMQ : L'INESSS a utilisé l'outil de recherche de l'information statistique (ORIS) de la RAMQ, selon le groupe d'âge, pour quantifier cette proportion. Cette modification à la baisse a pour effet de réduire les coûts.
- Parts de marché de l'apalutamide : Celles prévues par le fabricant seraient nettement sous-estimées. De fait, la plupart des patients désirant recevoir un traitement sont en mesure de prendre l'apalutamide, car son profil d'effets indésirables est favorable. Cette modification a un effet important à la hausse sur l'impact budgétaire.
- Coût de traitement moyen avec l'apalutamide et la TPA : Le fabricant a considéré le coût annuel de traitement chez les patients dont la maladie n'est pas métastatique. L'INESSS a plutôt estimé ce coût à l'aide des données relatives au temps écoulé jusqu'à l'arrêt du traitement, provenant du modèle pharmacoéconomique. Cela diminue les coûts.

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

- Traitements subséquents : Chez les patients traités avec l'apalutamide, l'INESSS a considéré qu'ils ne seraient pas traités avec l'abiratéron ou l'enzalutamide lorsque le cancer devient métastatique, ce qui réduit l'impact budgétaire net.

Impacts budgétaires de l'inscription d'Erleada^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration chez les hommes présentant un risque élevé de développer des métastases à distance (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	6 894 232 \$	12 936 950 \$	13 214 722 \$	33 045 904 \$
Nombre de personnes	438	482	481	646 ^c
IMPACT NET^d				
RAMQ	6 091 574 \$	7 991 065 \$	5 089 857 \$	19 172 496 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^e			15 356 419 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^f			31 707 325 \$

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

b L'impact brut concerne le coût de l'apalutamide en ajout à la thérapie de privation androgénique. Lorsque seul l'apalutamide est considéré, l'impact brut sur 3 ans est de 30 M\$.

c Notons qu'une personne ne sera comptabilisée qu'une seule fois, même si elle est traitée pendant plus d'une année.

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

e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une plus faible proportion de patients avec un temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique inférieur ou égal à 10 mois (40 %).

f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion plus élevée de patients diagnostiqués pour un cancer de la prostate réfractaire à la castration non métastatique (7,5 %). De plus, les parts de marché sont augmentées de 10 % (83 %, 88 % et 94 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 19,2 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de l'apalutamide. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 646 patients seraient traités au cours de ces années.

Perspective du patient

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

Même en l'absence de métastase décelable, le CPRC est une maladie incurable et les patients qui en sont atteints sont confrontés à un sombre pronostic à moyen ou à long terme, leur espérance de vie étant généralement estimée à moins de 5 ans. À cet égard, bien qu'ils ne ressentent généralement pas encore de symptômes physiques liés à leur maladie, les patients témoignent des effets psychologiques qui lui sont attribuables tels que l'anxiété, la dépression, les incertitudes liées à l'avenir et la peur que leur condition évolue vers une maladie métastatique. S'ajoutent à cela les effets physiques liés aux traitements et interventions chirurgicales qu'ils ont subis, dont l'épuisement, les troubles intestinaux, l'incontinence urinaire, la dysfonction érectile ainsi que les effets indésirables liés à l'hormonothérapie incluant les changements des caractères masculins. Ils mentionnent tous que ces symptômes sont difficiles à accepter et qu'ils aimeraient qu'ils soient contrôlés, car ils peuvent nuire à leur capacité à remplir leurs obligations familiales ainsi qu'à accomplir leurs activités quotidiennes. De plus, les patients ainsi que leurs partenaires doivent souvent faire le deuil des relations intimes, ce qui affecte également leur qualité de vie. L'accès à une thérapie qui peut faire diminuer les taux d'APS ou qui permet de les

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

stabiliser pendant une longue période tout en retardant substantiellement l'apparition des métastases et en préservant la qualité de vie est très important pour ces patients. L'apalutamide répond donc au besoin thérapeutique ressenti.

Perspective du clinicien

Lorsqu'une récurrence biologique d'un cancer de la prostate survient malgré une castration efficace, les options thérapeutiques sont limitées si des métastases distantes ne sont pas détectées. Actuellement, il n'existe pas de traitement standard à ce stade de la maladie. Des antiandrogènes de première génération peuvent être administrés, mais leur efficacité est très limitée. La détresse des patients hormono-résistants à qui l'on annonce qu'il faut attendre l'apparition de métastases avant de leur donner accès à d'autres traitements est grande. Une étude d'un niveau de preuve élevé démontre que l'apalutamide retarde d'environ 2 ans l'apparition des métastases, comparativement au placebo, sans provoquer de détérioration de la qualité de vie des patients, ce qui est très important. Bien que l'on ne sache pas pour l'instant si ce traitement pourra allonger la vie des patients, il est plausible qu'en les traitant à un stade moins avancé de la maladie, on leur procure un bénéfice. Toutefois, dans cette étude, les patients pouvaient recevoir de l'abiratéron ou de l'enzalutamide à l'apparition des métastases. Au Québec, ces traitements ne peuvent être administrés l'un à la suite de l'autre, car plusieurs études rétrospectives tendent à démontrer qu'il existerait une résistance croisée entre eux. Étant donné que l'apalutamide est une molécule qui appartient à la même famille que l'enzalutamide, il serait difficile de justifier l'utilisation de l'abiratéron ou de l'enzalutamide après celle de l'apalutamide. Les données finales de survie globale de l'étude SPARTAN permettront peut-être de déterminer si l'usage de l'abiratéron après l'apalutamide est une option de traitement efficace.

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 des médicaments.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure du patient d'exception. Le médecin peut être appelé à faire cette demande si le patient le souhaite et s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour ce dernier. La demande est alors étudiée par la RAMQ et la décision rendue est individualisée sur la base des conditions établies par règlement.

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit de la condition clinique du patient est requis.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modeste quand

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

nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité, alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures rendant possible le débat démocratique : participation des intéressés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive, de même que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux concernant les traitements en oncologie ainsi que la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines; néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence le fait que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce

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

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.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Erleada^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du CPRCnm si certaines conditions sont remplies.

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

Motifs de la position unanime

- Un gain de survie sans métastase d'ampleur cliniquement très importante a été observé par rapport au placebo.
- L'apalutamide est bien tolérée.
- Selon les données évaluées, il n'altérerait pas la qualité de vie des patients par rapport au placebo.
- L'apalutamide est une nouvelle option de traitement qui pourrait répondre à un besoin de santé chez les patients atteints de CPRCnm à risque élevé d'évolution vers la maladie métastatique.
- Comparativement à la TPA seule, le ratio coût-utilité incrémental de l'apalutamide en ajout à la TPA est de 1,2 M\$/QALY gagné, ce qui en fait une option non efficiente.
- Des coûts d'environ 19,2 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, son remboursement constituerait une décision responsable, juste et équitable, s'il est inscrit à la section des médicaments d'exception et si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Pour chaque baisse de prix de 1 % de l'apalutamide, le ratio coût-utilité incrémental diminue d'environ 20 655 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur 3 ans est réduit de 301 771 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**: Statistiques canadiennes sur le cancer, 2017. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer; 2017.
- **Crona DJ, Whang YE**. Androgen receptor-dependent and -independent mechanisms involved in prostate cancer therapy resistance. *Cancers (Basel)* 2017;9(6). pii: E67.
- **Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**. Apalutamide (NDA 210951). Émis le 14 février 2018. 221 p. [En ligne. Page consultée le 10 juillet 2018]. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210951Orig1s000MultidisciplineR.pdf

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

- **Huang Y, Jiang X, Liang X, et coll.** Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer. *Oncol Lett* 2018;15(5):6063-76.
- **Lebdai S, Basset V, Branchereau J, et coll.** What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? *World J Urol* 2016;34(5):617-24.
- **Régie de l'assurance maladie (RAMQ),** Recherche avec ORIS. https://www4.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsnInfoStats/CDF1_CnsullInfoStatsCNC_iut/DifsnInfoStats.aspx?ETAPE_COUR=2&LANGUE=fr-CA.
- **Saad F, Small EJ, Hadaschik BA, et coll.** Patient-reported outcomes in SPARTAN, a phase 3, double-blind, randomized study of apalutamide plus androgen deprivation therapy (ADT) vs placebo plus ADT in men with nonmetastatic Castration-resistant prostate cancer. [Abstract 743]. Affiche présentée au Genitourinary Cancers Symposium, 8-10 février 2018, San Francisco, USA.
- **Shore N, Heidenreich A, Saad F.** Predicting response and recognizing resistance: improving outcomes in patients with castration-resistant prostate cancer. *Urology* 2018;109:6-18.
- **Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et coll.** Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408-18.
- **Terada N, Akamatsu S, Kobayashi T, et coll.** Prognostic and predictive biomarkers in prostate cancer: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9(8):565-73.

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

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

GAZYVA^{MC} – Lymphome folliculaire

Avis transmis au ministre en septembre 2018

Marque de commerce : Gazyva

Dénomination commune : Obinutuzumab

Fabricant : Roche

Forme : Solution pour perfusion intraveineuse

Teneur : 25 mg/ml (40 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

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

À l'intention du public

Gazyva^{MC} est un médicament utilisé pour traiter le lymphome folliculaire, une des formes les plus fréquentes de lymphome non hodgkinien. Bien que ce cancer ait des conséquences graves, il progresse lentement. Un patient atteint de ce cancer peut avoir une espérance de vie de plus de 10 ans. Des médicaments sont offerts lorsque des symptômes apparaissent. Actuellement, les patients reçoivent Rituxan^{MC} en association avec une chimiothérapie. Ce traitement, tout comme Gazyva^{MC}, vise à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort, sans toutefois permettre de guérir ce cancer.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de Gazyva^{MC} associé à une chimiothérapie repose sur une étude de bonne qualité. Les résultats démontrent que cette association retarde légèrement la progression de la maladie par rapport à Rituxan^{MC} combiné à une chimiothérapie. La réponse tumorale, soit la régression du cancer, est semblable entre les deux traitements. L'association Gazyva^{MC}/chimiothérapie a des effets indésirables plus importants que l'association Rituxan^{MC}/chimiothérapie. Gazyva^{MC}/chimiothérapie est donc peu efficace et plus toxique. Cette association représenterait une option additionnelle de traitement.

Le coût de traitement de Gazyva^{MC} est élevé. Le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est quant à lui très élevé, compte tenu de ses faibles bénéfices pour le patient par rapport aux options actuellement disponibles. Par ailleurs, l'INESSS estime qu'au cours des trois prochaines années, le remboursement de Gazyva^{MC} pour cette maladie entraînerait des dépenses additionnelles d'environ 22,3 M\$ pour les établissements de santé.

L'INESSS est conscient de l'importance pour les patients, et leurs proches, de contrôler la maladie et de conserver une bonne qualité de vie, le plus longtemps possible. Dans un contexte de ressources limitées, il doit formuler des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable dans l'ensemble du système de santé. Puisque le coût de Gazyva^{MC} est très élevé par

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

rapport aux bienfaits démontrés et compte tenu de sa toxicité importante, 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 par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées dans l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-CD20, qui a une activité antinéoplasique. Il cible l'antigène CD20 présent sur les précurseurs des lymphocytes B et les lymphocytes B matures. Après s'être lié à cet antigène, l'obinutuzumab entraîne la lyse des lymphocytes B de plusieurs façons, soit en activant les cellules effectrices immunitaires, les voies de signalisation intracellulaires de l'apoptose ou la cascade du complément. L'obinutuzumab est indiqué en association avec une chimiothérapie, suivi d'une administration en monothérapie chez les patients ayant obtenu une réponse, pour le traitement des patients atteints d'un lymphome folliculaire de grade II (tumeur volumineuse plus grande que 7 cm), III ou IV n'ayant jamais été traités. Il s'agit de la première évaluation de Gazyva^{MC} par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Au Québec, en 2017, il est estimé qu'environ 1 880 nouveaux cas de lymphome non hodgkinien (LNH) ont été diagnostiqués et que 680 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Le lymphome folliculaire représente le deuxième type de LNH le plus fréquemment diagnostiqué et compte pour environ 22 % des cas. C'est un cancer grave, indolent et incurable. L'espérance de vie médiane varie généralement de 5 à 10 ans après le diagnostic. En présence d'une maladie asymptomatique, un suivi clinique est privilégié, tandis qu'en présence de symptômes ou d'une progression de la maladie, un traitement est amorcé. L'immunochimiothérapie constitue le traitement de première intention du lymphome folliculaire. Actuellement, les protocoles R/CVP (rituximab en association avec cyclophosphamide/vincristine/prednisone) ou R/CHOP (rituximab en association avec cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone) ainsi que le R/benda (rituximab en association avec bendamustine) sont des traitements administrés aux patients. Un traitement d'entretien au rituximab est habituellement administré à la suite d'une induction avec le R/CHOP ou le R/CVP, mais pas nécessairement après R/benda.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude GALLIUM (Marcus 2017, Hiddemann 2018 et Davies 2017) est retenue 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'étude GALLIUM est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association obinutuzumab/chimiothérapie suivie de l'obinutuzumab en monothérapie en traitement d'entretien (G/chimio+G) à celles de l'association rituximab/chimiothérapie suivie du rituximab en monothérapie en traitement d'entretien (R/chimio+R). Elle a été réalisée chez 1 202 adultes atteints d'un lymphome folliculaire jamais traité, de stade II (tumeur volumineuse égale ou plus grande que 7 cm), III ou IV. Ces patients devaient avoir un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2. Les sujets ont été répartis pour recevoir l'un des deux traitements suivants :

- l'obinutuzumab par voie intraveineuse à raison d'une dose de 1 000 mg aux jours 1, 8 et 15 du premier cycle, puis au jour 1 des cycles subséquents;
- le rituximab par voie intraveineuse à raison d'une dose de 375 mg/m² au jour 1 de chaque cycle.

Pour le traitement d'induction, l'obinutuzumab et le rituximab étaient associés à une chimiothérapie, soit la bendamustine, le CHOP ou le CVP; il était d'une durée de six à huit cycles, selon le schéma de chimiothérapie. Les patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle à la fin du traitement d'induction ont reçu comme traitement d'entretien en monothérapie une dose de 1 000 mg d'obinutuzumab ou de 375 mg/m² de rituximab, tous les deux mois pendant deux ans ou jusqu'à ce qu'il y ait une progression de la maladie. La stratification a été effectuée selon le schéma de chimiothérapie reçu, le *follicular lymphoma international prognostic index* (FLIPI) et la région géographique.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression évaluée par les investigateurs. Trois analyses intermédiaires étaient prévues au protocole. Les deux premières analyses visaient à évaluer la futilité. La troisième analyse a été réalisée lorsque 66 % du nombre d'événements témoignant de la progression ou du décès a été observé. Le risque d'erreur de type 1 (alpha) a été établi à 0,012. Si la supériorité était démontrée pour la survie sans progression, cette analyse intermédiaire devenait l'analyse primaire. Certains paramètres secondaires ont été évalués selon une méthode séquentielle hiérarchique. Les principaux résultats obtenus chez la population en intention de traiter après un suivi médian de 34,5 mois sont présentés dans le tableau suivant.

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

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude GALLIUM (Marcus 2017 et Hiddemann 2018)

Paramètre d'efficacité (suivi médian de 34,5 mois)	G/chimio+G (n = 601)	R/chimio+R (n = 601)	RRI (IC95 %), différence ou valeur p
Survie sans progression selon les investigateurs ^{a,b}	83,2 %	76,0 %	0,66 (0,51 à 0,85) ^c p = 0,001
Survie sans progression selon le comité indépendant ^{a,b}	84,5 %	79,2 %	0,71 (0,54 à 0,93) ^c p = 0,01
Taux de réponse tumorale complète suivant le traitement d'induction ^{d,e}	19,5 %	23,8 %	-4,3 % (-9,1 à 0,4) ^f p = 0,07
Taux de réponse tumorale objective suivant le traitement d'induction ^{d,g}	88,5 %	86,9 %	1,6 % (-2,1 à 5,5) ^{f,h}
Pourcentage de patients ayant commencé une thérapie de deuxième intention	13,3 %	18,5 %	0,68 (0,51 à 0,91) ^{c,i}
Survie globale ^{b,j}	94,2 %	92,3 %	0,75 (0,49 à 1,17) ^{c,h}

G/chimio+G : Association obinutuzumab/chimiothérapie suivie de l'obinutuzumab en monothérapie; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; R/chimio+R : Association rituximab/chimiothérapie suivie de rituximab en monothérapie.

- a Pourcentage de patients n'ayant pas eu de progression de la maladie, de rechute ou qui ne sont pas décédés durant la période de suivi médiane.
- b La médiane de ce paramètre n'est pas atteinte dans les deux groupes.
- c Rapport des risques instantanés et intervalle de confiance à 95 %.
- d Paramètre selon une évaluation par tomодensitométrie.
- e Pourcentage de patients ayant une réponse complète déterminée selon les critères d'évaluation révisés pour le lymphome non hodgkinien (Cheson 2007).
- f Différence entre les traitements, exprimée en pourcentage et IC95 %.
- g Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation révisés pour le lymphome non hodgkinien (Cheson).
- h En raison de la méthode séquentielle hiérarchique, l'analyse statistique de ce paramètre est exploratoire.
- i L'analyse statistique de ce paramètre est exploratoire.
- j Pourcentage de patients qui ne sont pas décédés.

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

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Dans un contexte de devis ouvert, l'évaluation du paramètre principal par un comité indépendant aurait été souhaitable. Toutefois, pour pallier cette limite, une analyse de la survie sans progression évaluée par le comité indépendant a aussi été effectuée.
- Elle inclut un nombre important de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents et les sujets sont bien répartis entre les groupes.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont un âge médian de 59 ans et 53,2 % sont des femmes. La plupart des patients avaient un lymphome folliculaire de stade III ou IV, bien que des patients de stade II pouvaient être inclus. La majorité avait un FLIPI de risque intermédiaire à élevé et un indice de performance selon ECOG de 0 ou 1. Plus de la moitié des patients ont reçu la bendamustine comme chimiothérapie. La population étudiée représente somme toute celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- Les traitements comparateurs choisis, soit le rituximab en association avec le CHOP, le CVP ou la bendamustine, sont jugés adéquats puisqu'il s'agit de thérapies utilisées en pratique clinique. Les posologies du R/chimio+R utilisées dans l'étude GALLIUM reflètent la pratique au Québec.

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

Toutefois, l'utilisation d'un traitement d'entretien à la suite de R-benda n'est pas une pratique habituelle, du moins, pour certains centres hospitaliers.

- L'évaluation de la réponse a été effectuée avec la tomодensitométrie. Or, il y a un risque de sous-estimer le taux de réponses complètes avec cette méthode. Une évaluation avec la tomographie par émission de positrons (TEP) permettrait de différencier les masses résiduelles des tissus cicatriciels ou fibrotiques.

Les résultats obtenus lors de l'analyse primaire démontrent que le G/chimio+G diminue le risque de progression, de rechute ou de décès de 34 % comparativement au R/chimio+R, chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire en première intention de traitement. Le taux estimé de survie sans progression à trois ans selon les investigateurs est de 80 % dans le groupe G/chimio+G, contre 73,3 % dans celui du R/chimio+R. La différence entre les deux groupes est toutefois jugée modeste. L'évaluation menée par le comité indépendant est concordante avec celle des investigateurs. L'ampleur de l'effet du traitement sur la survie sans progression a été jugée globalement uniforme lors de l'analyse de sous-groupes, en faveur de G/chimio+G sur le R/chimio+R, et ce, bien que le sous-groupe de patients présentant un FLIPI de faible risque ait un estimé du rapport des risques instantanés supérieur à 1; un manque de puissance statistique pourrait expliquer ce résultat. Il est à noter que la survie médiane sans progression n'est pas atteinte, ce qui est attendu en présence d'une maladie indolente. Le taux de réponse tumorale objective selon la tomодensitométrie avec G/chimio+G ne se différencie pas de celui du R/chimio+R. Une réponse partielle est plus fréquemment observée. Par ailleurs, le taux de réponse complète était plus important dans le groupe R/chimio+R que dans le groupe G/chimio+G. La différence entre ces deux résultats n'est toutefois pas statistiquement significative. Pour ce qui est de la survie globale, les données sont immatures. Un paramètre jugé cliniquement intéressant est le pourcentage de patients ayant commencé une thérapie de deuxième intention. Bien qu'il soit de nature exploratoire, ce résultat montre qu'il y a moins de patients qui ont commencé un nouveau traitement pour le lymphome dans le groupe G/chimio+G.

En ce qui a trait au profil d'innocuité du G/chimio+G et du R/chimio+R, les effets indésirables les plus communs dans les deux groupes sont les réactions liées à la perfusion, les nausées et la neutropénie. Les effets indésirables graves ainsi que ceux de grade 3 ou plus sont plus fréquemment observés avec le G/chimio+G. Pendant le traitement d'induction, le pourcentage de patients qui ont interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables est plus important avec l'obinutuzumab (43,7 %) qu'avec le rituximab (37,9 %). Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents durant cette période sont la neutropénie (37,1 % contre 34 %), la leucopénie (7,7 % contre 8 %) et les réactions liées à la perfusion (6,6 % contre 3,5 %). Pendant le traitement d'entretien, la neutropénie est l'effet indésirable de grade 3 ou plus le plus commun (16,4 % contre 10,7 %). Quant aux effets indésirables selon les chimiothérapies reçues, les neutropénies sont plus fréquentes durant les traitements d'induction et d'entretien avec le CHOP, tandis que les secondes néoplasies et les infections sont plus communes durant le traitement d'entretien et la période de suivi avec la bendamustine.

Une mise à jour de l'étude GALLIUM a été effectuée après un suivi supplémentaire de 6,6 mois. La survie médiane sans progression et la survie médiane globale n'ont toujours pas été atteintes, dans aucun des groupes. Contrairement à l'analyse primaire, le taux de réponse complète évaluée avec la TEP est présenté. Le pourcentage obtenu est de 62,3 % dans le groupe G/chimio+G et de 56,7 % dans celui de R/chimio+R; la différence entre ces deux résultats n'est toutefois pas statistiquement

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

significative. Les autres résultats d'efficacité et d'innocuité corroborent ceux de l'analyse primaire. Une analyse selon les schémas de chimiothérapie utilisés a aussi été effectuée. Toutefois, l'étude n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour détecter une différence entre les chimiothérapies. Les données actuelles ne permettent donc pas de déterminer si une chimiothérapie est plus efficace qu'une autre.

Les données de qualité de vie (Davies) sont issues des questionnaires *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma* (FACT-Lym) et *EuroQol Five-Dimension Questionnaire, 3-level version* (EQ-5D-3L). Le nombre de patients ayant rempli les questionnaires était généralement semblable dans les deux groupes de traitement, à chaque évaluation. Les résultats ne montrent pas un avantage de G/chimio+G par rapport au R/chimio+R pour ce qui est de la qualité de vie des patients. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence, en raison notamment du devis ouvert de l'étude GALLIUM.

Besoin de santé

Les traitements actuels en première intention du lymphome folliculaire sont les protocoles R/CVP+R, R/CHOP+R ainsi que R/benda. Les objectifs de l'ajout d'un nouveau traitement à l'arsenal thérapeutique en première intention sont l'obtention d'une amélioration de la survie à long terme et d'une rémission durable, ainsi qu'une absence d'effets indésirables significatifs, favorisant ainsi une meilleure qualité de vie des patients. À la lumière des résultats de l'étude GALLIUM, le G/chimio+G ne répond pas à ces objectifs. Compte tenu du fait que des traitements efficaces sont disponibles en première intention, le G/chimio+G constituerait tout au plus une option additionnelle dans l'arsenal thérapeutique.

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'obinutuzumab, en association avec une chimiothérapie, satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire.

Motifs de la position majoritaire

- Les résultats de l'étude GALLIUM montrent une réduction du risque de progression, de rechute et de décès avec G/chimio+G par rapport au R/chimio+R. De plus, G/chimio+G retarderait l'utilisation d'un traitement subséquent pour le lymphome.
- Bien que modeste, il existe un bénéfice clinique en faveur de G/chimio+G.
- La toxicité de G/chimio+G est importante en comparaison de celle du R/chimio+R, mais les effets indésirables surviennent surtout en début de traitement et peuvent être pris en charge.
- Le G/chimio+G constitue une option additionnelle de traitement pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire non traités auparavant.

Motifs de la position minoritaire

- Les résultats de la survie sans progression sont peu cliniquement significatifs. De plus, les deux traitements ne se distinguent pas en ce qui a trait au taux de réponse objective et à la survie globale. Les bénéfices cliniques sont donc jugés modestes.
- Le profil de toxicité de G/chimio+G est jugé défavorable comparativement à celui du R/chimio+R.
- La balance entre les bénéfices et les risques associés à l'usage de G/chimio+G

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

comparativement au R/chimio+R n'est pas perçue comme favorable.

- En raison des traitements efficaces disponibles en première intention, de son bénéfice clinique modeste et de sa toxicité défavorable, l'association G/chimio+G ne comble pas de besoin de santé.

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

Le prix soumis d'une fiole contenant 1 000 mg d'obinutuzumab est de 5 275,50 \$. Le coût de traitement pour les cycles d'induction, en ajout à une chimiothérapie, varie de 53 498 \$ à 65 559 \$, tandis qu'il est de 63 306 \$ pour les cycles d'entretien (12 cycles). Le coût de traitement total avec cette thérapie, qui varie de 116 804 \$ à 128 865 \$, est supérieur à celui du R/chimio+R (59 533 \$ à 76 266 \$). Ces coûts sont calculés pour une personne d'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'association G/chimio+G, comparativement au R/chimio+R, pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov à quatre états de santé : survie sans progression (sous traitement ou sans traitement), maladie évolutive précoce, maladie évolutive tardive et décès;
- porte sur un horizon temporel de 40 ans, représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- repose principalement sur des données d'efficacité et d'innocuité non publiées de la mise à jour de l'étude GALLIUM. Les données de la mise à jour de l'étude PRIMA (Salles 2013) sont également retenues, pour l'estimation de la survie globale des régimes comparés;
- inclut des valeurs d'utilité estimées à partir des données de qualité de vie tirées de l'étude GALLIUM, obtenues au questionnaire EQ-5D-3L;
- est réalisée selon une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts directs des médicaments et de leur administration, de la prémédication, du suivi clinique, des soins de soutien, des traitements subséquents ainsi que ceux de la prise en charge des effets indésirables. À ces coûts s'ajoutent ceux indirects, soit de perte de productivité.

Le ratio coût-utilité incrémental de cette analyse s'établit à ■■■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Ce résultat est obtenu en supposant un bénéfice de survie globale en faveur de G/chimio+G d'environ ■■■ mois. Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, ce ratio pourrait varier de ■■■ \$/QALY gagné à ■■■ \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 \$/QALY gagné et 100 000 \$/QALY gagné est de ■■■ % et ■■■ %, respectivement.

De l'analyse soumise par le fabricant, l'INESSS a relevé des éléments susceptibles d'affecter grandement l'estimation du ratio coût-utilité incrémental. La modification suivante occulte toutefois les autres :

- Survie globale : Un bénéfice en faveur de G/chimio+G est supposé par le fabricant; il repose entre autres sur une relation entre le délai avant la progression de la maladie et le risque de décès. Selon l'INESSS, cette approche est hautement incertaine et les données immatures de survie globale de l'étude GALLIUM ne permettent pas de corroborer ce bénéfice. De plus, la survie sans progression ne semble pas être un bon facteur prédictif de la survie globale pour cette population de patients (Salles 2017, Lee 2011, Zhu 2017). De fait, l'INESSS juge qu'une démonstration 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

nécessaire pour soutenir cet avantage présumé à G/chimio+G et c'est pourquoi il suppose, dans son analyse, qu'il n'y a aucun bénéfice de survie globale.

D'autres modifications ont également été apportées à l'analyse :

- Surface corporelle moyenne : Une surface de 1,86 m² est supposée par le fabricant. Par convention, l'INESSS retient plutôt une surface corporelle de 1,73 m².
- Coûts indirects : Reposant notamment sur les données de Statistique Canada, une proportion moins importante de patients occupant un emploi est supposée, celle-ci étant réduite d'environ 30 %. De plus, en raison du caractère indolent de la maladie, l'INESSS présume que, par rapport à l'hypothèse avancée par le fabricant, une proportion deux fois plus importante de patients seraient en mesure de maintenir leur emploi à la progression de la maladie.
- Durée d'administration du rituximab : Conforme à la pratique clinique actuelle, une durée de 90 minutes au lieu de 240 minutes est retenue pour son administration en entretien.
- Traitements subséquents : Les proportions d'usage des thérapies subséquentes ont été revues, à la fois pour les patients présentant une récurrence précoce de leur maladie et pour ceux avec une récurrence tardive. Cette révision s'harmonise avec les traitements reçus antérieurement, inscrits à la *Liste des médicaments - Établissements* et utilisés en pratique clinique.
- Survie sans progression : En raison de l'absence d'insu de l'étude GALLIUM, la mesure de ce point d'aboutissement par le comité indépendant est plutôt retenue.
- Durée de l'effet du traitement sur la réduction du risque de progression ou de décès : Il est présumé par le fabricant que la durée de l'effet de G/chimio+G par rapport au R/chimio+R se maintient sur une période de 9 ans. Les données probantes disponibles ne permettent pas de confirmer cette hypothèse, ni de l'infirmer. Une durée plus courte de 5 ans est donc explorée en analyse de sensibilité.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant G/chimio+G au R/chimio+R pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire (INESSS)

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES ^a				
1. Survie globale	0,00	0,03	27 123	938 011
2. Surface corporelle moyenne	0,96	0,81	34 124	42 146
3. Coûts indirects	0,96	0,81	36 437	45 002
4. Durée d'administration du rituximab	0,96	0,81	35 843	44 269
5. Traitements subséquents	0,96	0,81	36 520	45 106
6. Survie sans progression	0,93	0,79	31 962	40 653
7. Durée de l'effet du traitement	0,69	0,58	33 786	57 919
SCÉNARIO DE BASE				
1+2+3+4+5	0,00	0,03	46 004	1 591 021 ^b
BORNE INFÉRIEURE				
1+2+3+4+5+7	0,00	0,03	40 899	1 234 536
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2+3+4+5+6+7 ^c	0,00	0,02	47 797	2 024 284
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	La probabilité est de : 0 % que le ratio soit $\leq$ à 100 000 \$/QALY gagné.			

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; G/chimio+G : Association obinutuzumab/chimiothérapie suivie de l'obinutuzumab en monothérapie; R/chimio+R : Association rituximab/chimiothérapie suivie de rituximab en monothérapie; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

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

b Le ratio coût-utilité différentiel selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux est de 1 712 957 \$/QALY gagné.

c Un effet de traitement sur la réduction du risque de progression ou de décès qui se maintient indéfiniment est plutôt supposé.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le ratio coût-utilité incrémental le plus vraisemblable est de 1 591 021 \$/QALY gagné. Ce résultat repose sur un coût additionnel d'environ 46 000 \$ non appuyé par un bénéfice de survie. Par conséquent, G/chimio+G ne constitue pas une option de traitement efficiente.

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'ajout d'une indication pour l'obinutuzumab en première intention de traitement du lymphome folliculaire introduirait un fardeau supplémentaire d'occupation des cliniques d'oncologie, en raison des doses supplémentaires aux jours 8 et 15 du premier cycle et de l'administration lente de l'obinutuzumab comparativement à ce qui est fait avec le rituximab.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire visant le remboursement de l'obinutuzumab en ajout à une chimiothérapie pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire est soumise par le fabricant. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	FABRICANT	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de nouveaux cas de lymphome folliculaire au Québec (3 ans)	■, ■, ■	422, 429, 436
Proportion de lymphomes folliculaires traités ou éventuellement traités	■ %	92 %
Introduction des patients dans l'analyse	Introduction instantanée	Correction de demi-année
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	■, ■, ■	389, 395, 401
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de G/chimio+G (3 ans)	■ %, ■ %, ■ %	50 %, 60 %, 70 %
Provenance de ces parts de marché	R/chimio+R	R/chimio+R
COÛT DES TRAITEMENTS		
Surface corporelle	1,86 m ²	1,73 m ²
Coût de G/chimio+G	■ \$ à ■ \$	89 380 \$
Coût du R/chimio+R	■ \$ à ■ \$	42 792 \$
G/chimio+G : Association obinutuzumab/chimiothérapie suivie de l'obinutuzumab en monothérapie; R/chimio+R : Association rituximab/chimiothérapie suivie de rituximab en monothérapie.		

Selon le fabricant, des coûts de ■ \$ sur trois ans permettant le traitement de ■ patients sont estimés sur le budget des établissements.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a cependant modifié un ensemble de valeurs et les changements qui ont le plus d'effet sur les résultats sont les suivants :

- Nombre de nouveaux cas de lymphome folliculaire au Québec : Un nombre inférieur est estimé par l'INESSS pour les trois prochaines années, notamment à partir d'écrits scientifiques complémentaires à ceux soumis par le fabricant (Smith 2015, Teras 2016). Cette modification réduit les coûts estimés.
- Introduction des patients dans l'analyse : Le fabricant suppose que l'ensemble des patients admissibles au traitement pendant une année le seront au jour 1 de la même année. L'INESSS estime cette hypothèse optimiste et des ajustements ont été effectués. Cette modification réduit les coûts estimés.
- Parts de marché de G/chimio+G : En raison des bénéfices cliniques démontrés en faveur de cette association et de son usage actuel dans d'autres indications reconnues, des parts de marché supérieures sont présumées par l'INESSS au cours des trois prochaines années. Cette modification augmente les coûts estimés.
- Coût des traitements : Celui de G/chimio+G et du R/chimio+R est estimé par le fabricant à partir de la durée de traitement maximale recommandée par leur monographie de produit respective. L'INESSS juge que cette approche surestime le coût réel; il l'estime plutôt à partir des trois premières années de l'analyse pharmacoéconomique. Cette modification diminue les coûts.

Une limite à l'analyse a de plus été relevée. Les estimations ne tiennent pas compte d'un possible usage de G/benda+G chez les patients atteints de maladie réfractaire suivant un traitement de première

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

intention de R/CHOP+R ou de R/CVP+R. La considération de cet élément pourrait réduire l'impact budgétaire net; l'effet de cette modification serait toutefois négligeable.

Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue à Gazyva^{MC} à la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	5 685 882 \$	15 087 147 \$	21 194 839 \$	41 967 868 \$
Nombre de personnes	97	298	511	575 ^a
IMPACT NET				
Établissements	3 102 901 \$	8 063 824 \$	11 144 425 \$	22 311 150 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^b			16 731 992 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^c			29 673 000 \$

- a Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- b Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre de nouveaux cas de lymphome folliculaire plus faible (353, 359 et 365) ainsi que des parts de marché inférieures pour G/chimio+G (30 %, 40 %, 50 %) au cours des 3 prochaines années.
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre de nouveaux cas de lymphome folliculaire plus élevé (440, 447 et 454) ainsi que des parts de marché supérieures pour G/chimio+G (60 %, 70 %, 80 %) au cours des 3 prochaines années.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 22,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements suivant l'ajout d'une indication reconnue à l'obinutuzumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 575 patients seraient traités au cours de ces années.

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

L'ajout d'une indication reconnue à Gazyva^{MC}, dont le coût de traitement individuel est élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 7,4 M\$ pour le traitement d'environ 192 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'ajout d'une indication à ce médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire; l'ajout de nouvelles indications à des médicaments coûteux à la Liste des médicaments – Établissements leur impose donc un fardeau économique croissant.

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

Coût d'opportunité lié à l'ajout d'une indication reconnue à Gazyva^{MC} – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 7 437 050 \$

Comparaison		
Coûts en médicaments		
Traitement du lymphome folliculaire	38 735 \$ en coût additionnel moyen par patient	192 personnes
Coûts en soins de santé		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	72 \$/heure	103 292 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	68 841 \$/place	108 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	99 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	239 \$/jour	31 117 jours

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients et d'une association de patients au cours de l'évaluation.

Les personnes atteintes d'un lymphome folliculaire sont confrontées à un pronostic sombre à court ou moyen terme, tant pour leur qualité de vie que pour leur espérance de vie. La maladie entraîne notamment de la fatigue, une perte d'appétit, de la fièvre, des sueurs nocturnes, de la douleur et des infections fréquentes. Ces symptômes gênent les patients de façon plus ou moins importante dans l'exécution de leurs activités quotidiennes. La plupart des personnes atteintes mentionnent aussi que les incertitudes quant à l'avenir et à l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment peur, stress, anxiété, problèmes de concentration et dépression, sans compter les répercussions sur leur vie familiale. Bien que des traitements soient actuellement disponibles à ce stade de la maladie, les patients témoignent de la nécessité d'avoir accès à de nouveaux traitements efficaces et sécuritaires. Dans ce contexte, l'accès à une thérapie qui retarde la progression de la maladie ou le décès est jugé très important. De plus, certains patients sont prêts à tolérer les effets indésirables d'une thérapie si celle-ci stabilise la maladie, prolonge la survie et améliore la symptomatologie, ce qui leur donne l'espoir d'une meilleure qualité de vie. Ainsi, G/chimio+G répond à un besoin thérapeutique à satisfaire chez les patients.

Perspective du clinicien

Le lymphome folliculaire est une maladie indolente. Les traitements sont amorcés lorsque la maladie progresse ou que des symptômes apparaissent. Ils consistent principalement en diverses chimiothérapies, soit le CHOP, le CVP ou la bendamustine, combinées au rituximab. Dans le contexte d'un cancer incurable comme le lymphome folliculaire, un patient présentant une rémission complète suivant un traitement de première intention verra inévitablement sa maladie rechuter. Les cliniciens mentionnent qu'une survie médiane sans progression d'environ trois ans est généralement observée avec R/CVP+R et de cinq à huit ans avec R/benda et R/CHOP+R. Ces thérapies sont jugées efficaces et leur profil d'innocuité est acceptable. Après un premier échec d'un traitement de première intention, la réponse à chaque traitement successif devient plus courte et les rechutes sont ainsi plus fréquentes, en plus d'être associées à un risque accru de toxicité cumulative. L'obinutuzumab, autre anticorps

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

anti-CD20, possède un mode d'action légèrement distinct de celui du rituximab. Les données d'efficacité et d'innocuité de ce produit proviennent d'une étude d'un niveau de preuve élevé. Les résultats de l'étude GALLIUM montrent une réduction du risque de progression, de rechute et de décès avec G/chimio+G par rapport au R/chimio+R. Cette diminution est toutefois jugée cliniquement peu significative. Le G/chimio+G retarderait l'utilisation d'un traitement subséquent pour le lymphome. Le profil d'innocuité de G/chimio+G semble toutefois moins favorable en comparaison de celui du R/chimio+R.

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 à la *Liste des médicaments – Établissements*. Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle. Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources. Ils témoignent d'une grande préoccupation quant au fardeau financier que l'ajout d'une indication à ce médicament à la liste imposerait aux établissements de santé.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modeste quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un type autre que scientifique. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'État doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable; ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité, alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures rendant possible le débat démocratique : participation des intéressés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal : le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre-ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive, de même que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux quant aux traitements en oncologie ainsi qu'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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Il ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines; néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence le fait que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis qu'il n'est pas raisonnable d'ajouter une indication reconnue à Gazyva^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du lymphome folliculaire.

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

Motifs de la position unanime

- Les résultats de la survie sans progression sont peu cliniquement significatifs. De plus, les deux traitements ne se distinguent pas en ce qui a trait au taux de réponse objective et à la survie globale. Les bénéfices cliniques sont donc jugés modestes.
- Le profil de toxicité de G/chimio+G est jugé défavorable comparativement à celui du R/chimio+R.
- Le G/chimio+G est associé à un fardeau supplémentaire d'occupation des cliniques d'oncologie.

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

- En raison des traitements efficaces disponibles en première intention, de son bénéfice clinique modeste et de sa toxicité défavorable, l'association G/chimio+G représente tout au plus un choix de traitement supplémentaire.
- Comparativement au R/chimio+R, son ratio coût-utilité incrémental est d'environ 1,6 M\$/QALY gagné, ce qui en fait une option non efficiente.
- Des coûts d'environ 22,3 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des trois premières années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'ajout d'une indication reconnue à ce médicament ne constituerait pas une décision responsable, juste et équitable.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Pour chaque baisse de prix de 1 % de l'obinutuzumab, le ratio coût-utilité incrémental diminue d'environ 29 484 \$/QALY gagné et l'impact budgétaire net sur 3 ans est réduit de 419 626 \$.
- Advenant une entente d'inscription pour Gazyva^{MC}, les indications reconnues proposées pour le traitement du lymphome folliculaire seraient les suivantes :
 - ◆ en association avec une chimiothérapie, soit le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), le CVP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone) ou la bendamustine, pour le traitement d'induction de première intention du lymphome folliculaire à un stade II (tumeur volumineuse ≥ 7 cm), III ou IV chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

Le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie. Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 1 000 mg aux jours 1, 8 et 15 du premier cycle, puis au jour 1 de chaque cycle suivant, et ce, pour une durée maximale de traitement de 6 cycles en association avec la bendamustine, de 8 cycles en association avec le CVP ou de 6 cycles en association avec le CHOP suivi de 2 autres cycles avec l'obinutuzumab seul.

- ◆ en monothérapie pour le traitement d'entretien des personnes atteintes d'un lymphome folliculaire ayant répondu à un traitement d'induction à base d'obinutuzumab.

L'autorisation initiale est d'une durée maximale de 12 mois.

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

L'autorisation est également d'une durée maximale de 12 mois. Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 1 000 mg tous les 2 mois, pour un traitement d'entretien jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à une durée maximale de 2 ans.

Treanda^{MC} (en association avec Gazyva^{MC})

- Par souci de concordance, advenant une entente d'inscription pour Gazyva^{MC}, une indication reconnue devrait être ajoutée à la *Liste des médicaments – Établissements* pour Treanda^{MC}

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

(bendamustine). L'indication reconnue proposée pour le traitement du lymphome folliculaire serait la suivante :

- ♦ en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement d'induction de première intention du lymphome folliculaire à un stade II (tumeur volumineuse ≥ 7 cm), III ou IV chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

Le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie. Les autorisations sont données à raison d'une dose maximale de 90 mg/m² aux jours 1 et 2 de chaque cycle de 28 jours, pour une durée maximale de 6 cycles.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et coll.** Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:579-86.
- **Davies A, Trask P, Demter J, et coll.** Health-related quality of life results from the phase III gallium study of obinutuzumab-based and rituximab-based therapy in patients with previously untreated advanced indolent non-Hodgkin lymphoma. Présentation orale à l'European hematology association; 24 juin 2017, Madrid, Espagne.
- **Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et coll.** Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: Influence of chemotherapy on efficacy and safety. J Clin Oncol 2018;36(23):2395-2404.
- **Lee L, Wang L, Crump M.** Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points. Ann Oncol 2011;22(6):1392-403.
- **Marcus R, Davies A, Ando K, et coll.** Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. N Engl J Med 2017;377(14):1331-44.
- **Salles G, Seymour JF, Feugier P, et coll.** Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy. Blood 2017;122(21): Suppl:509.
- **Salles G, Seymour JF, Feugier P, et coll.** Long term follow-up of the PRIMA study: Half of patients receiving rituximab maintenance remain progression free at 10 years. Abrégé présenté au 59^e Congrès annuel de l'American Society of Hematology; 9 au 12 décembre 2017, Atlanta, GA. [En ligne. Page consultée le 11 juin 2018]: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/486.
- **Smith A, Crouch S, Lax S, et coll.** Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer 2015; 112(9):1575-84.
- **Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et coll.** 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. CA Cancer J Clin 2016; 12.
- **Zhu R, Lu D, Chu YW, et coll.** Assessment of correlation between early and late efficacy endpoints to identify potential surrogacy relationships in Non-Hodgkin lymphoma: a literature-based meta-analysis of 108 phase II and phase III studies. AAPS J 2017;19(3):669-81.

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

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

MONOFERRIC^{MC} – Anémie ferriprive

Avis transmis au ministre en septembre 2018

Marque de commerce : Monoferric

Dénomination commune : Fer-isomaltoside 1000

Fabricant : Pfizer

Forme : Solution injectable intraveineuse

Teneurs : 100 mg/ml (1 ml, 5 ml et 10 ml)

Inscription

RECOMMANDATION

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

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Monoferric^{MC} est une préparation de fer pour administration par voie intraveineuse, constituée de fer élémentaire et d'un glucide, l'isomaltoside 1000. Il est indiqué pour « le traitement de l'anémie ferriprive chez l'adulte, lorsque les préparations de fer à prise orale ne sont pas efficaces ou pas tolérées ». Le fer-saccharose (Venofer^{MC}), le complexe de gluconate ferrique/sucrose (Ferrlecit^{MC}) et le fer-dextran (Dexiron^{MC}) constituent les préparations parentérales de fer actuellement inscrites aux listes des médicaments. Il s'agit de la première évaluation de Monoferric^{MC} par l'INESSS, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les données analysées, les études PROVIDE (Derman 2017) et PROPOSE (Bhandari 2015) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude PROVIDE est un essai de non-infériorité d'une durée de cinq semaines, multicentrique, à répartition aléatoire, et mené sans insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du fer-isomaltoside 1000 par rapport à celles du fer-saccharose chez des patients présentant une anémie ferriprive d'étiologies diverses (gynécologie, gastroentérologie, oncologie ou autres affections à l'origine de pertes sanguines importantes), lorsque les préparations de fer à prise orale sont inefficaces ou ne peuvent être utilisées. Les 511 sujets inclus devaient notamment présenter une concentration d'hémoglobine (Hb) dans le sang inférieure à 110 g/l, un coefficient de saturation de la transferrine (CST) inférieur à 20 % ainsi qu'une concentration sérique de ferritine inférieure à 100 ng/ml. La répartition aléatoire a été stratifiée selon la concentration initiale d'Hb et l'origine de l'anémie ferriprive. Les participants ont été répartis, selon un ratio 2:1, pour recevoir le fer-isomaltoside 1000 ou

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

le fer-saccharose. La dose cumulative de fer-isomaltoside 1000, établie au moyen d'un tableau posologique simplifié en fonction du poids corporel et de la concentration d'Hb, a été administrée en une perfusion de 1 000 mg (en 15 minutes) suivie, si nécessaire, d'une injection en bolus de 500 mg ou d'une perfusion de 1 000 mg à une semaine d'intervalle. La dose cumulative de fer-saccharose, calculée selon la formule de Ganzoni, a été fractionnée en perfusions de 200 mg (en 30 minutes) administrées jusqu'à 2 fois par semaine pendant 5 semaines. Le paramètre principal d'évaluation est la proportion de patients dont la concentration d'Hb a augmenté d'au moins 20 g/l par rapport à la valeur de base au cours de l'étude. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence entre les traitements est supérieure à -12,5 %. Si la non-infériorité était démontrée, un test de supériorité était effectué. Celle-ci est démontrée si l'IC95 % est supérieur à 0. Les principaux résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude PROVIDE (Derman 2017)

Paramètre d'évaluation ^a	Fer-isomaltoside 1000	Fer-saccharose	Différence (IC95 %) Valeur p
POPULATION PER PROTOCOLE ^b	n = 311	n = 143	
Concentration d'Hb dans le sang augmentée d'au moins 20 g/l ^c	70,1 %	53,8 %	15,9 % (6,3 % à 25,4 %) p = 0,0002 ^d
POPULATION EN INTENTION DE TRAITER MODIFIÉE ^e	n = 330	n = 161	
Concentration d'Hb dans le sang augmentée d'au moins 20 g/l ^c	68,5 %	51,6 %	16,7 % (7,5 % à 25,7 %) p < 0,0001 ^d

Hb : Hémoglobine; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Par rapport aux valeurs de base.

b Cette population inclut les patients sans déviation majeure au protocole, ayant reçu au moins une dose du produit à l'étude et ayant au moins une valeur d'Hb après l'établissement des valeurs de base.

c Résultats exprimés en pourcentage de patients.

d Valeur p associée au test de supériorité.

e Cette population inclut les patients ayant reçu au moins une dose du produit à l'étude et ayant au moins une valeur d'Hb après l'établissement des valeurs de base.

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

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique, malgré certaines limites.
- L'absence d'insu n'est pas jugée problématique puisque l'objectif principal d'évaluation relève d'une mesure biochimique objective.
- L'objectif principal d'évaluation est jugé adéquat pour apprécier l'efficacité d'un traitement de l'anémie ferriprive.
- Le fer-saccharose est un comparateur pertinent, car il s'agit d'une préparation de fer par voie parentérale couramment utilisée.
- Les patients sont généralement bien répartis entre les groupes et leurs caractéristiques de base sont suffisamment détaillées. La majorité sont des femmes (90,2 %), de race caucasienne (62,5 %) et présentent principalement une anémie d'origine gynécologique (48,3 %) ou digestive (33,4 %). Les proportions de femmes et d'anémies d'origine gynécologique sont plus importantes dans l'étude que celles qui sont observées dans la pratique clinique québécoise.
- La formule de Ganzoni n'est pas employée en clinique pour établir la dose cumulative de fer-saccharose. Un tableau posologique simplifié en fonction du poids corporel et de la concentration d'Hb est généralement utilisé à cet effet. La dose cumulative de fer administrée aux patients du groupe fer-saccharose est jugée légèrement sous-optimale, par rapport à la pratique 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- En moyenne, une dose de fer significativement supérieure a été administrée aux patients du groupe fer-isomaltoside 1000 (1 640,2 mg), par rapport à ceux du groupe fer-saccharose (1 127,9 mg), ce qui pourrait biaiser les résultats d'efficacité en faveur du fer-isomaltoside 1000.
- En pratique clinique, les préparations de fer parentérales sont administrées par perfusion plutôt que par injection en bolus. En effet, selon les différents protocoles institutionnels au Québec, le fer-saccharose est administré par perfusion de 200 mg en une à deux heures ou par perfusion de 300 mg en deux à trois heures.
- Les experts estiment néanmoins que les résultats peuvent être généralisés à la population atteinte d'anémie ferriprive qui serait traitée au Québec.

Les résultats de l'étude PROVIDE montrent que le fer-isomaltoside 1000 est statistiquement non inférieur et supérieur au fer-saccharose pour augmenter d'au moins 20 g/l la concentration dans le sang d'Hb chez les patients présentant une anémie ferriprive d'étiologies diverses. Par contre, de l'avis des experts, la supériorité ne peut être reconnue compte tenu de l'importante différence des doses de fer administrées entre les groupes.

La majorité des patients du groupe fer-isomaltoside 1000 ont reçu leur dose de fer en une ou deux administrations, tandis que la majorité de ceux du groupe fer-saccharose l'ont reçue en cinq à neuf administrations. Le délai médian pour augmenter la concentration d'Hb d'au moins 20 g/l a été de 26 jours dans le groupe fer-isomaltoside 1000 et de 37 jours dans le groupe fer-saccharose; la différence n'est cependant pas jugée cliniquement significative. Par ailleurs, les données de qualité de vie, obtenues à l'aide d'un questionnaire général de santé validé, le *short form 36* (SF-36), n'ont montré aucune différence entre les groupes. L'interprétation de ce paramètre est cependant limitée, compte tenu du devis ouvert de l'essai.

Globalement, le fer-isomaltoside 1000 a bien été toléré au cours de l'étude. Davantage de patients l'ayant reçu ont présenté des éruptions cutanées et du prurit (4 % contre <1 % et 2 % contre <1 %, respectivement) tandis que la dysgueusie a été plus fréquemment rapportée chez les patients du groupe fer-saccharose (0,6 % contre 2,4 %). Peu d'effets indésirables graves liés aux traitements sont survenus (0,6 % dans les deux groupes).

L'étude PROPOSE est un essai de non-infériorité d'une durée de six semaines, multicentrique, à répartition aléatoire et mené sans insu. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du fer-isomaltoside 1000 à celles du fer-saccharose chez 351 patients présentant une insuffisance rénale chronique sous hémodialyse ainsi qu'une anémie. Les participants ont été répartis, selon un ratio 2 :1, pour recevoir 500 mg de fer-isomaltoside 1000, en une seule injection ou fractionné en trois injections, ou 500 mg de fer-saccharose fractionné en trois injections. Les préparations de fer ont été administrées pendant les séances de dialyse. Le paramètre principal d'évaluation est le pourcentage de patients dont les valeurs d'Hb dans le sang se situent dans l'intervalle cible, soit de 95 g/l à 125 g/l, à la 6^e semaine. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'IC95 % de la différence entre les traitements est supérieure à -10 %.

Les résultats de l'étude PROPOSE démontrent qu'à dose équivalente, le fer-isomaltoside 1000 (combinaison des deux types d'administration) est non inférieur au fer-saccharose pour maintenir les

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

valeurs d'Hb dans le sang dans l'intervalle cible chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse. De l'avis des experts, ces résultats corroborent ceux de l'étude PROVIDE.

Innocuité

Dans l'ensemble des essais cliniques, 17 patients sur 1 640 (1,04 %) ont présenté une réaction d'hypersensibilité grave ou sévère. L'innocuité du fer-isomaltoside 1000 est considérée comme semblable à celle du fer-saccharose.

Besoin de santé

La prise en charge des patients ayant une carence martiale repose généralement sur les suppléments de fer par voie orale. Lorsque ceux-ci sont inefficaces ou ne peuvent être utilisés, les préparations parentérales de fer sont privilégiées. Le risque de réactions d'hypersensibilité graves constitue la principale préoccupation associée à l'administration de fer par voie intraveineuse, mais ce risque est considéré comme faible avec le fer-isomaltoside 1000, tout comme avec le fer-saccharose ou le complexe de gluconate ferrique/sucrose. Le fer-isomaltoside 1000 représenterait une option de traitement supplémentaire par voie intraveineuse, qui permettrait de réduire le nombre de visites nécessaires pour que les patients non hémodialysés reçoivent leur dose totale de fer, ce qui limiterait leurs déplacements, le fardeau lié aux visites ainsi que le temps passé en clinique. Cependant, le fer-isomaltoside 1000 ne réduirait pas le nombre de visites des patients sous hémodialyse puisque le fer est administré pendant leurs séances de dialyse.

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 fer-isomaltoside 1000 satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'anémie ferriprive.

Motifs de la position unanime

- Le fer-isomaltoside 1000 est non inférieur au fer-saccharose quant au pourcentage de patients dont l'Hb augmente d'au moins 20 g/l ou qui atteignent les valeurs cibles d'Hb.
- L'innocuité du fer-isomaltoside 1000 est semblable à celle du fer-saccharose. De plus, le risque de réactions graves d'hypersensibilité est considéré comme faible.
- Le fer-isomaltoside 1000 représenterait une option de traitement supplémentaire par voie intraveineuse qui permettrait de réduire le nombre de visites nécessaires pour que les patients non hémodialysés reçoivent leur dose totale de fer, ce qui limiterait leurs déplacements, le fardeau lié aux visites ainsi que le temps passé en clinique. Cependant, le fer-isomaltoside 1000 ne réduirait pas le nombre de visites des patients sous hémodialyse.

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

Le prix de vente garanti du fer-isomaltoside 1000 est de 45 \$, 225 \$ et 450 \$, respectivement, pour les fioles de 1 ml, 5 ml et 10 ml, chacune à la concentration de 100 mg/ml. Le coût pour 1 000 mg de fer avec le fer-isomaltoside 1000 (450 \$) est supérieur à celui du fer-saccharose (375 \$), du complexe de gluconate ferrique/sucrose (386 \$) et du fer-dextran (275 \$), selon les prix de la RAMQ. En établissements de santé, il serait également supérieur à celui du fer-saccharose (■ \$), du complexe de gluconate ferrique/sucrose (■ \$) et du fer-dextran (■ \$).

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

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de type coût-conséquences non publiée est soumise par le fabricant. Celle-ci a notamment pour objectif d'estimer la différence de coût entre le fer-isomaltoside 1000 et le fer-saccharose pour le traitement des carences en fer lorsque les préparations de fer par voie orale ne sont pas efficaces ou ne peuvent pas être utilisées. L'analyse repose sur une hypothèse d'efficacité et d'innocuité comparables entre les deux produits. Selon une perspective sociétale dans laquelle sont pris en compte les coûts d'acquisition des médicaments, de leur préparation, de leur administration et de leur monitoring, ainsi que ceux liés aux pertes de productivité pour un épisode de traitement, le coût total de traitement avec le fer-isomaltoside 1000 (■ \$) est ■ à celui avec le fer-saccharose (■ \$). Notons toutefois que la population sous hémodialyse n'est pas incluse dans l'analyse du fabricant; l'efficacité du fer-isomaltoside 1000 n'a donc pas été évaluée chez celle-ci.

Selon l'INESSS, cette analyse est adéquate pour évaluer l'efficacité du fer-isomaltoside 1000 chez les patients non hémodialysés. Il adhère à l'hypothèse d'efficacité et d'innocuité non différentielles entre ces deux préparations parentérales de fer, mais considère qu'il s'agit d'un devis correspondant à une minimisation des coûts. Des éléments susceptibles d'affecter les résultats ont été relevés et des modifications ont été apportées. Les principaux changements effectués sont les suivants :

- Comparateurs : Le fabricant a considéré l'ensemble des préparations parentérales de fer inscrites aux listes. Par contre, le fer-dextran n'est pas jugé un comparateur adéquat par l'INESSS, en raison des risques de réactions anaphylactiques potentiellement mortelles. De plus, en l'absence de comparaison des modalités d'administration entre le fer-isomaltoside 1000 et le complexe de gluconate ferrique/sucrose, il retient seulement la comparaison avec le fer-saccharose pour l'analyse chez la population non hémodialysée.
- Dose des préparations de fer : Une dose similaire de fer-isomaltoside 1000 et de fer-saccharose est considérée par le fabricant. L'INESSS retient plutôt les doses moyennes tirées de l'étude PROVIDE puisqu'il reconnaît que le fer-isomaltoside 1000 est non inférieur au fer-saccharose aux doses qui y sont utilisées, à savoir 1 640,2 mg et 1 127,9 mg, respectivement. Cela diminue l'écart entre les coûts des deux traitements.
- Nombre de visites pour recevoir le fer : Le fabricant retient 1,34 visite pour le fer-isomaltoside 1000 et 7,74 visites pour le fer-saccharose. L'INESSS retient quant à lui le nombre de visites moyen par patient observé dans l'étude PROVIDE, lequel se chiffre à 1,9 visite et à 6,1 visites, respectivement. Cela réduit l'écart de coûts entre les traitements.
- Pertes de productivité : Les pertes de productivité considérées par le fabricant correspondent au temps de perfusion et d'observation. L'INESSS retient plutôt une demi-journée (3,5 heures) pour chaque visite de perfusion, afin de prendre en compte le temps de déplacement du patient. Cette modification augmente l'écart de coût.

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

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le fer-isomaltoside 1000 au fer-saccharose pour le traitement de la carence en fer chez les patients non hémodialysés (INESSS)

	Coût par traitement
Fer-isomaltoside 1000	
Acquisition du médicament ^a	738 \$
Préparation, administration et monitoring	55 \$
Pertes de productivité	166 \$
Total	959 \$
Fer-saccharose	
Acquisition du médicament ^a	423 \$
Préparation, administration et monitoring	177 \$
Pertes de productivité	532 \$
Total	1 132 \$

a Aucune perte en médicament n'est supposée.

Selon une perspective sociétale, le coût de traitement total avec le fer-isomaltoside 1000 est inférieur de 173 \$ par rapport à celui avec le fer-saccharose. Il est donc jugé efficient pour le traitement de la carence en fer chez les patients non hémodialysés.

Pour les patients sous hémodialyse, selon l'étude PROPOSE et l'avis d'experts, il n'y a pas de différence significative dans les modalités d'administration entre le fer-isomaltoside 1000 et les formulations de fer actuellement utilisées au Québec chez cette population, soit le fer-saccharose et le complexe de gluconate ferrique/sucrose. En effet, le fer intraveineux est administré pendant les séances de dialyse et les doses nécessaires sont comparables. De ces constats, et considérant un usage principalement dans les établissements de santé, il ressort que le coût de traitement est plus élevé avec le fer-isomaltoside 1000 qu'avec les deux autres préparations parentérales de fer utilisées. Chez les patients sous hémodialyse, le produit à l'étude n'est donc pas considéré comme étant une option efficiente.

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

Les modalités d'administration du fer-isomaltoside 1000 procureraient des bénéfices pour le système de santé, car il permet de réduire le nombre de visites nécessaires pour que les patients non hémodialysés reçoivent leur dose totale de fer, tout en diminuant la durée de la perfusion du fer (20 à 30 minutes pour le fer-isomaltoside 1000 comparativement à 1 à 2 heures pour le fer-saccharose). Par contre, ces bénéfices ne sont pas présents chez la population hémodialysée puisque le fer intraveineux est administré pendant les séances de dialyse.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a soumis deux analyses d'impact budgétaire afin de prédire l'impact financier de l'inscription du fer-isomaltoside 1000 aux listes des médicaments. La première analyse repose sur des postulats et des données non publiées tandis que la seconde analyse est effectuée à partir des données de réclamations des préparations parentérales de fer. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau qui suit.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients traités par année avec le fer-saccharose (3 ans)	Sans objet	11 789, 12 427 et 13 008
Proportion des patients couverts par la RAMQ	Sans objet	45 %
Administration des traitements	Sans objet	- Fer-saccharose administré en établissement de santé et en externe - Fer-isomaltoside 1000 administré en externe
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Augmentation différentielle du marché à la suite de l'inscription du fer-isomaltoside 1000	■ % ou ■ %, selon le scénario	5 %
Parts de marché du fer-isomaltoside 1000 (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	25 %, 50 % et 70 %
Provenance de ces parts de marché	Fer-saccharose, complexe de gluconate ferrique/sucrose et fer-dextran	Fer-saccharose
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Dose moyenne par patient traité par année – fer-saccharose en établissement de santé	Sans objet	200 mg
Dose moyenne par patient traité par année – fer-saccharose en externe	■ mg	1 062 mg
Dose moyenne par patient traité par année – fer-isomaltoside 1000 en externe	■ mg	1 835 mg

Selon le fabricant, pour la première analyse réalisée à partir d'une cohorte fictive de 1 000 patients recevant du fer intraveineux, le traitement de ■ patients avec le fer-isomaltoside 1000 engendrerait des coûts de ■ \$. Selon la seconde analyse du fabricant, l'impact budgétaire estimé serait de ■ \$ ou de ■ \$ en fonction du scénario d'augmentation du marché retenue (■ % ou ■ %, respectivement).

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de ces analyses est jugée inadéquate. En effet, les limites suivantes ont été relevées :

- Dans la première analyse, la population ciblée par le médicament à l'étude n'est pas identifiée. L'utilisation d'une cohorte fictive ne permet pas d'estimer l'ampleur des changements anticipés sur le budget de la RAMQ ou des établissements.
- Dans la seconde analyse, le fabricant applique les parts de marché sur le total des ventes anticipées plutôt que sur le nombre de patients ou de réclamations. Cette méthodologie n'est pas cohérente avec les méthodes recommandées pour la réalisation des impacts budgétaires.

L'INESSS a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire basée sur le nombre de patients à partir des données de facturation de la RAMQ. Les éléments suivants ont notamment été pris en compte :

- Population sous hémodialyse : Selon les experts consultés, en l'absence d'avantage du fer-isomaltoside 1000, de l'expérience acquise avec les autres préparations et de son coût plus élevé, il est anticipé que les prises de parts de marché seront marginales, voire nulles. Cette population, qui reçoit principalement le complexe de gluconate ferrique/sucrose, n'est donc pas incluse dans l'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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Population admissible au traitement : La population admissible au traitement est extrapolée en se basant sur les statistiques de facturation de la RAMQ depuis 2013 et selon l'hypothèse de couverture à 45 % par la RAMQ pour les patients recevant ce type de traitement.
- Administration des traitements : Il est considéré que la première dose de fer-saccharose est administrée en établissement et que les doses subséquentes sont données à l'externe. Pour le fer-isomaltoside 1000, il est estimé qu'il sera administré exclusivement à l'externe.
- Parts de marchés du fer-isomaltoside 1000 : Selon l'avis d'experts, les parts de marché du fabricant chez les patients non hémodialysés sont sous-estimées, notamment en raison de son avantage quant au régime posologique; elles ont été revues à la hausse.
- Provenance des parts de marché : Il est estimé que le fer-isomaltoside 1000 serait utilisé chez les patients pour lesquels un traitement avec le fer-saccharose serait envisagé.
- Dose moyenne par patient traité par année : Selon l'avis d'experts et les statistiques de facturation de la RAMQ de 2015 à 2017, la dose de fer-saccharose est établie à 1 262 mg. Celle du fer-isomaltose 1000 est extrapolée selon le ratio observé dans l'étude PROVIDE (1 640,2 mg de fer-isomaltose par rapport à 1 127,9 mg de fer-saccharose).

Impacts budgétaires de l'inscription de Monoferri^{MC} aux listes des médicaments (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Établissements	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
RAMQ ^a	1 149 826 \$	2 423 932 \$	3 552 347 \$	7 126 105 \$
Nombre de personnes	1 393	2 936	4 302	8 631
IMPACT NET				
Établissements	-187 894 \$	-442 696 \$	-668 297 \$	-1 298 887 \$ ^b
RAMQ ^c	724 285 \$	1 399 685 \$	1 998 034 \$	4 122 004 \$
Total	536 391 \$	956 989 \$	1 329 737 \$	2 823 117 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d			2 247 471 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e			3 776 948 \$

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

b L'économie estimée s'explique par un transfert de la première dose de fer-saccharose administrée en établissements vers une administration du fer-isomaltoside 1000 en externe.

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

d Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marchés plus faibles de 25 % pour le fer-isomaltoside 1000 chez la population de patients non hémodialysés (18,8 %, 37,5 % et 52,5 %).

e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marchés plus élevées chez la population de patients non hémodialysés, où le fer-isomaltoside 1000 prendrait 100 % du marché du fer-saccharose à la troisième année (35 %, 70 % et 100 %).

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription du fer-isomaltoside 1000 apporterait des économies d'environ 1,3 M\$ pour les établissements et des coûts d'environ 4,1 M\$ pour la RAMQ. L'impact net total serait donc de l'ordre de 2,8 M\$ au cours des trois années suivant son inscription.

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

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Monoferric^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de l'anémie ferriprive.

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

Motifs de la position unanime

- Le fer-isomaltoside 1000 procure des bénéfices cliniques semblables au fer-saccharose.
- Le risque de réactions graves d'hypersensibilité est considéré comme faible.
- Les modalités d'administration du fer-isomaltoside 1000 permettent de limiter l'impact sociétal du traitement de la maladie et de son fardeau.
- Le fer-isomaltoside 1000 est une option efficiente pour le traitement des carences en fer chez les patients non hémodialysés. En effet, selon une perspective sociétale, il est moins cher que le fer-saccharose, pour une efficacité et une innocuité jugées comparables.
- Pour la prise en charge de près de 9 000 patients non hémodialysés, des coûts de 4,1 M\$ sont estimés sur le budget de la RAMQ durant les trois premières années suivant l'inscription du fer-isomaltoside 1000. Toutefois, des économies d'environ 1,3 M\$ sont anticipées pour les établissements au cours de cette même période.
- Bien qu'il ne constitue pas une stratégie efficiente chez les patients sous hémodialyse, on s'attend, dans cette population, à des parts de marché et, par ricochet, à un impact budgétaire net marginaux, voire nuls.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de Monoferric^{MC} sur les listes des médicaments constituerait une décision responsable, juste et équitable.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Chaque réduction de 1 % du prix du fer-isomaltoside 1000 réduit l'impact budgétaire net total sur trois ans de 75 893 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Derman R, Roman E, Modiano MR, et coll.** A randomized trial of iron isomaltoside versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2017;92(3):286-91.
- **Bhandari S, Kalra PA, Kothari J, et coll.** A randomized, open-label trial of iron isomaltoside 1000 compared with iron sucrose (Venofer®) as maintenance therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(9):1577-89.

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

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

ORKAMBI^{MC} – Fibrose kystique

Avis transmis au ministre en septembre 2018

Marque de commerce : Orkambi

Dénomination commune : Lumacaftor/ivacaftor

Fabricant : Vertex

Forme : Comprimé

Teneurs : 100 mg – 125 mg et 200 mg – 125mg

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Orkambi^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les patients âgés de 6 ans ou plus qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la FK.

À l'intention du public

La fibrose kystique (FK) est une maladie héréditaire chronique causée par une anomalie du gène CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). La protéine CFTR, qui a pour rôle de réguler l'hydratation du mucus des organes dans laquelle elle est présente, est donc dysfonctionnelle. Le mucus sécrété au niveau respiratoire (bronches, sinus), digestif (pancréas, intestin, foie) et du système reproducteur est anormalement épais et visqueux. Les traitements médicamenteux usuels reposent sur la prise en charge des symptômes dans le but d'améliorer la fonction respiratoire et la qualité de vie, de réduire les complications et d'allonger la survie des patients.

Orkambi^{MC} est une association de lumacaftor et d'ivacaftor, deux médicaments qui agissent de façon complémentaire sur l'anomalie de la protéine CFTR. Il est indiqué pour les patients âgés de 6 ans ou plus qui sont homozygotes pour la mutation *F508del*. Lors des précédentes évaluations, l'INESSS avait recommandé de ne pas inscrire Orkambi^{MC} sur les listes des médicaments. En effet, l'analyse des résultats des études a montré des bénéfices de faible ampleur sur la fonction respiratoire, le poids et la qualité de vie des patients âgés de 12 ans ou plus. De plus, l'effet d'Orkambi^{MC} sur le taux d'exacerbations pulmonaires, sur le nombre d'années gagnées avant le recours à la greffe pulmonaire et sur la survie des patients n'avait pas pu être apprécié.

Les nouvelles données portent sur les patients âgés de 6 ans à 11 ans. Elles montrent notamment que l'association médicamenteuse améliore une mesure de la fonction respiratoire non utilisée en pratique clinique, dont la signification est inconnue. L'amélioration du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) observée chez les jeunes enfants est également faible. Par ailleurs, la prise de poids, un indicateur important de la santé à long terme, ne se différencie pas de celle observée dans le groupe placebo. De plus, l'amélioration de la qualité de vie ne semble pas significative. Enfin, les données analysées ne permettent pas d'évaluer les bénéfices d'Orkambi^{MC} à long terme sur les

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

facteurs qui influencent la mortalité.

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. Les données analysées ne permettent pas de reconnaître de bénéfices concrets d'Orkambi^{MC} pour ces patients. Parce qu'il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Orkambi^{MC} sur les listes des médicaments.

La valeur thérapeutique d'Orkambi^{MC} n'étant pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par 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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Orkambi^{MC} est une association médicamenteuse à doses fixes regroupant le lumacaftor et l'ivacaftor, qui agissent de façon synergique sur la protéine *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). Cette dernière est responsable du transport du chlore et de l'hydratation des sécrétions dans plusieurs organes, dont les poumons. Le lumacaftor, un correcteur du CFTR, favorise la maturation et le déplacement de la protéine jusqu'à la surface des cellules. L'ivacaftor est un potentialisateur de cette protéine; il augmente la probabilité d'ouverture du canal afin d'améliorer le transport du chlore. Ces mécanismes d'action complémentaires ont pour but d'augmenter le nombre de protéines CFTR et d'améliorer leur fonctionnalité. Cette association est indiquée « dans le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les patients de 6 ans et plus qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la FK (gène *CFTR*) ». Il s'agit de la troisième évaluation d'Orkambi^{MC} par l'INESSS pour le traitement des patients de 12 ans ou plus, et de la première évaluation pour celui des patients de 6 à 11 ans.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2016 et [Avis de refus - Valeur thérapeutique](#)
Juin 2017

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La FK est une maladie héréditaire chronique et évolutive résultant d'une anomalie du gène codant pour la protéine CFTR. La gravité de l'atteinte clinique varie d'un individu à l'autre, selon la mutation en cause et certains facteurs mal connus. Les mutations sont classées en cinq groupes, en fonction de la nature de l'altération de la structure ou du fonctionnement de la protéine CFTR qu'elles entraînent. Les formes classiques, les plus graves, sont le plus souvent caractérisées par une atteinte pulmonaire et une insuffisance pancréatique qui se manifestent tôt durant l'enfance. Bien que l'atteinte d'autres organes puisse causer des complications, le pronostic est principalement lié à l'atteinte respiratoire. La mutation *F508del* entraîne un défaut au niveau de la maturation de la protéine CFTR, en plus d'affecter son

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

fonctionnement. Les patients qui en sont porteurs présentent une maladie qui progresse rapidement. La prévalence des diverses mutations causant la FK, tout comme la maladie elle-même, présente des disparités régionales. Selon le rapport annuel de 2016 du *Registre canadien sur la fibrose kystique*, près de 90 % des patients pour lesquels de l'information génétique est disponible sont porteurs d'au moins une mutation *F508del* et près de la moitié sont des porteurs homozygotes.

Le traitement usuel repose sur la prise en charge des symptômes, dont les difficultés respiratoires incluant la toux, les sécrétions épaisses et visqueuses, les infections pulmonaires et une déficience en enzymes pancréatiques. Plusieurs traitements médicamenteux utilisés pour soulager ces symptômes sont inscrits sur les listes des médicaments. Parmi ceux-ci, on compte des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires, des agents favorisant l'élimination des sécrétions bronchiques, des antibiotiques ainsi que des préparations d'enzymes pancréatiques.

Évaluations antérieures

La valeur thérapeutique d'Orkambi^{MC} pour le traitement de la FK chez les patients âgés de 12 ans ou plus n'a pas été reconnue par le passé. L'évaluation se basait principalement sur les études TRAFFIC et TRANSPORT (Wainwright 2015), ainsi que leur étude de prolongation PROGRESS (Konstan 2017).

L'INESSS n'a pas pu reconnaître les bénéfices cliniques de l'association lumacaftor/ivacaftor, car il était préoccupé par l'effet modeste du médicament sur la fonction respiratoire, dont l'ampleur apparaît peu susceptible de procurer des bénéfices tangibles sur la capacité fonctionnelle des patients. Son effet sur le poids et la qualité de vie liée à la fonction respiratoire a été jugé peu significatif. Par ailleurs, les données fournies pour évaluer les bénéfices de l'association lumacaftor/ivacaftor sur le taux d'exacerbations pulmonaires comportent une grande incertitude. Les résultats de l'étude de prolongation n'ont pas permis de tirer de conclusion formelle quant à son effet sur l'évolution de la fonction respiratoire, ainsi que sur le taux de survenue d'exacerbations pulmonaires à long terme. Il n'a donc pas été possible de conclure que l'association lumacaftor/ivacaftor pourrait combler le grand besoin de santé des patients souffrant de FK qui sont homozygotes pour la mutation *F508del*.

Analyse des nouvelles données

Parmi les publications analysées, l'étude de Ratjen (2017) ainsi que celle de Milla (2017) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique chez les sujets âgés de 6 à 11 ans. La publication de Taylor-Cousar (2017), qui porte sur une population de patients âgés de 12 ans ou plus, a également été analysée.

Population de patients âgés de 6 à 11 ans

L'étude de Ratjen est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, réalisé à double insu chez 206 patients âgés de 6 ans à 11 ans souffrant de FK, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association lumacaftor/ivacaftor par rapport à celles d'un placebo lorsqu'ils sont administrés pendant 24 semaines. À la sélection, les sujets devaient avoir un poids d'au moins 15 kg, un VEMS d'au moins 70 % de la valeur prédite, un indice de clairance pulmonaire (ICP) d'au moins 7,5 et un état clinique stable. Tous poursuivaient leur traitement usuel pour la FK. Les patients recevaient deux fois par jour soit l'association lumacaftor/ivacaftor aux doses respectives de 200 mg et 250 mg, soit un placebo. Une stratification selon le poids initial des patients ainsi que leur pourcentage de la valeur prédite du VEMS a été effectuée. Le paramètre

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

principal évalué est la variation moyenne de l'ICP_{2,5} pendant 24 semaines. L'ICP_{2,5} représente le nombre de cycles respiratoires que le sujet doit effectuer pour atteindre une concentration d'azote (gaz traceur) dans l'air expiré correspondant à 2,5 % de celle de départ. Les principaux résultats, selon une analyse en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Ratjen (2017)

Paramètre d'évaluation	Lumacaftor/ Ivacaftor (n = 103)	Placebo (n = 101)	Différence ^a (IC95 %) Valeur p
Variation absolue de l'ICP _{2,5} ^b jusqu'à la semaine 24 (cycle respiratoire)	-1,0	0,1	-1,1 (-1,4 à -0,8) p < 0,0001
Variation absolue du pourcentage de la valeur prédite du VEMS jusqu'à la semaine 24	1,1	-1,3	2,4 (0,4 à 4,4) p = 0,0182
Variation absolue de l'IMC jusqu'à la semaine 24 (en kg/m ²)	0,4	0,3	0,1 (-0,1 à 0,3) p = 0,2522
Variation moyenne de l'excrétion de chlore dans la sueur jusqu'à la semaine 24 (en mmol/l) ^c	-20,0	0,8	-20,8 (-23,4 à -18,2) p < 0,0001
Variation absolue du score du domaine respiratoire du CFQ-R jusqu'à la semaine 24 ^d (en points)	5,5	3,0	2,5 (-0,1 à 5,1) p = 0,0628

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; ICP : Indice de clairance pulmonaire; IMC : Indice de masse corporelle; VEMS : Volume expiratoire maximal en une seconde.

a Différence de la moyenne des moindres carrés.

b Représente le nombre de cycles respiratoires nécessaires pour atteindre une concentration d'azote (gaz traceur) dans l'air expiré correspondant à 2,5 % de celle de départ. Le nombre de cycles respiratoires est d'autant plus long que le patient présente une obstruction grave des voies respiratoires. Aucune différence minimale cliniquement significative n'a été établie pour ce paramètre.

c Variation absolue moyenne des mesures faites au jour 15 et à la semaine 4.

d Le *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised* (CFQ-R) est un outil validé de mesure de la qualité de vie. Un de ses domaines évalue les symptômes respiratoires sur une échelle de 100. L'augmentation du score indique une amélioration de la qualité de vie; une amélioration de 4 points est considérée comme la différence minimale cliniquement significative.

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

- Son devis correspond à un niveau de preuve élevé et sa qualité méthodologique est jugée acceptable.
- Les caractéristiques de base des patients sont relativement équilibrées entre les groupes. Certaines disparités sont observées, notamment quant au pourcentage moyen de la valeur prédite du VEMS. En effet, celui des patients du groupe recevant le traitement actif était inférieur à celui des patients assignés pour recevoir le placebo (différence de 1,9 %). En outre, 10 % des sujets recevant l'association lumacaftor/ivacaftor avaient un VEMS inférieur à 70 % de la valeur prédite au début de l'étude, contre seulement 1 % de ceux du groupe placebo.
- Les sujets inclus semblent avoir une fonction pulmonaire plus altérée que celle des patients québécois âgés de 6 ans à 11 ans souffrant de FK qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Près de la moitié des sujets de l'étude ont un VEMS inférieur à 90 % de la valeur prédite, alors que les patients de cette tranche d'âge présentant de tels résultats de spirométrie ne représenteraient, de l'avis d'experts, guère plus de 5 % au Québec.
- L'ICP_{2,5} mesure l'inhomogénéité respiratoire; considérant l'obstruction bronchique et alvéolaire qui caractérise la FK, l'amélioration de ce paramètre est pertinente sur le plan clinique. Il est plus sensible que le VEMS pour détecter des anomalies structurelles pulmonaires, particulièrement

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

aux stades précoces de la maladie, et pourrait le faire de façon au moins aussi fiable que la tomodynamométrie (Belessis 2012, Gustaffson 2008, Owens 2011). Toutefois, aucun seuil n'a été établi en termes de différence minimale cliniquement significative; l'interprétation de ces résultats est donc difficile. La corrélation de l'ICP_{2,5} avec l'évolution de la fonction respiratoire ou la mortalité n'a, par ailleurs, pas été établie.

Sur une période de traitement de 24 semaines, l'ICP_{2,5} des patients ayant reçu l'association lumacaftor/ivacaftor a diminué de façon statistiquement significative par rapport au placebo. Toutefois, l'ampleur du bénéfice observée, soit une réduction de 1,1 cycle respiratoire pour atteindre 2,5 % de la concentration de départ en azote, est difficilement appréciable en l'absence d'un seuil de signification clinique. La réduction ne permet pas d'atteindre la limite supérieure des valeurs normales pour ce groupe d'âge, qui est de 7,5. De plus, la différence quant à la variation de la valeur prédite du VEMS est de faible ampleur et l'hétérogénéité de départ pour cette variable accroît les doutes quant à la signification de cet écart. Aucune différence n'a été observée par rapport au placebo en ce qui concerne la variation de l'IMC ou de son score Z pour la taille et l'âge, un facteur prédictif important de la santé à long terme des patients souffrant de FK. L'amélioration du score du domaine respiratoire du questionnaire de qualité de vie *Cystic Fibrosis Questionnaire –Revised* n'a pas atteint le seuil de signification clinique de 4 points par rapport au placebo (Quittner 2009). La variation de la concentration de chlore dans la sueur reflète l'activité biologique du médicament; une diminution de cette concentration témoigne de l'augmentation de l'activité de la protéine CFTR. Bien que l'amélioration de cet indicateur ne soit pas corrélée à des paramètres cliniques, l'atteinte d'une concentration inférieure ou égale à 60 mmol/l de chlore dans la sueur, qui correspond au seuil diagnostique de la FK, est habituellement recherchée en pratique clinique. La réduction observée ne permet pas aux patients d'atteindre ce seuil. Par ailleurs, ces données ne permettent pas d'apprécier les effets de l'association lumacaftor/ivacaftor sur les exacerbations pulmonaires, ainsi que ceux à long terme sur les principaux facteurs prédictifs de mortalité (VEMS, poids, exacerbations pulmonaires) chez une population de patients âgés de 6 ans à 11 ans.

Innocuité

La proportion de patients ayant subi au moins un effet indésirable dans l'étude de Ratjen est très importante, mais semblable entre les groupes. Elle est également similaire à ce qui avait été constaté chez la population de patients de 12 ans ou plus dans les dernières évaluations. Ceux rapportés plus fréquemment dans le groupe recevant le traitement actif comparativement au placebo sont la toux productive, la congestion nasale, la douleur oropharyngée, les infections des voies aériennes et l'augmentation des expectorations. Une altération des résultats de spirométrie est observée en début de traitement, particulièrement au cours des premières 24 heures dans le groupe recevant l'association lumacaftor/ivacaftor. Selon les auteurs de l'étude, la réduction transitoire du VEMS, pouvant atteindre 7,7 % au cours de cette période, était asymptomatique pour la plupart des patients. Le pourcentage d'abandons en raison des effets indésirables était très faible et comparable dans les deux groupes. Bien que les fluctuations de ce paramètre biochimique soient communes chez les jeunes enfants, l'élévation des enzymes hépatiques était plus fréquente dans le groupe ayant reçu l'association lumacaftor/ivacaftor (13 %) que dans le groupe placebo (8 %).

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

L'étude de Milla est un essai de phase III non comparatif, multicentrique et à devis ouvert d'une durée de 24 semaines. Elle a pour objectif d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité de l'association lumacaftor/ivacaftor chez 56 patients âgés de 6 ans à 11 ans souffrant de FK et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Ses résultats montrent que les effets indésirables les plus fréquents sont notamment la toux, la congestion nasale, les exacerbations pulmonaires infectieuses, les céphalées, des expectorations accrues et la douleur abdominale. Ils sont essentiellement d'intensité faible à modérée; 7 % ont été considérés comme graves. Une élévation des enzymes hépatiques a été rapportée chez 12 % des patients. Des mesures d'efficacité ont été évaluées comme paramètres secondaires et exploratoires; l'ampleur de l'effet apparaît semblable à celle observée dans l'étude de Ratjen, mais l'absence de groupe contrôle ne permet pas de tirer de conclusion quant à l'efficacité de l'association lumacaftor/ivacaftor.

Population de patients âgés de 12 ans ou plus

L'étude de Taylor-Cousar est un essai prospectif de phase III d'une durée de 24 semaines, multicentrique et réalisé à devis ouvert. Elle a pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'association lumacaftor/ivacaftor chez 46 patients âgés de 12 ans ou plus souffrant de FK, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et dont le VEMS est inférieur à 40 % de la valeur prédite. Les effets indésirables rapportés et leur fréquence sont ceux de patients dont la fonction pulmonaire est très altérée, parmi lesquels on trouve notamment des exacerbations pulmonaires (59 %), une respiration anormale (57 %), de la toux (46 %) et de la dyspnée (43 %). Les résultats de cette étude indiquent qu'une réduction de la dose de départ pourrait atténuer l'impact de l'altération transitoire de la fonction respiratoire pouvant survenir au cours des premières heures suivant le début du traitement chez les patients présentant une importante détérioration de la fonction pulmonaire. Durant l'étude, un nombre moins élevé de traitements antibiotiques intraveineux pour traiter des exacerbations pulmonaires ainsi qu'un nombre moindre d'hospitalisations de toutes causes ont été constatés comparativement à la période d'observation précédant le début de l'étude. Toutefois, les biais potentiels d'une telle comparaison temporelle, le devis ouvert de l'étude, son objectif principal d'évaluation de l'innocuité ainsi que le faible nombre de patients limitent la portée de ces résultats.

Besoin de santé

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu de nombreuses lettres de patients et de groupes de patients. Ceux-ci témoignent du lourd fardeau qui leur est imposé, ainsi qu'à leur entourage, par les thérapies physiques et les nombreux médicaments utilisés pour prendre en charge les symptômes de la FK. En plus du temps important consacré à ces traitements, la physiothérapie est éprouvante physiquement et émotionnellement, tant pour le patient que pour ses proches. Les activités sociales de la famille sont rythmées par la condition médicale du membre de la fratrie souffrant de la FK; celles-ci sont la plupart du temps limitées, afin, notamment, de réduire le risque d'infection du patient. Les familles sont également soumises à un horaire contraignant qui, faute de répit, peut se révéler épuisant et a des répercussions importantes sur la qualité de vie de l'ensemble des membres de la famille. Il n'est pas rare que les patients atteints de FK et leurs proches souffrent de troubles anxieux et dépressifs. L'isolement durant les hospitalisations causées par des exacerbations pulmonaires peut également accroître ces problèmes, particulièrement chez les jeunes enfants. Le décès prématuré d'autres personnes souffrant de FK dans l'entourage social du patient peut mener à de la détresse face à l'évolution de la maladie. L'injustice perçue dans le manque d'accès à un médicament ayant, de 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

point de vue, le potentiel de ralentir l'évolution de leur maladie est un facteur de stress important pour les patients et leur famille.

Dans leurs lettres, les patients expriment un grand besoin de réduire le fardeau associé à la multiplicité et la complexité des traitements de la maladie, ainsi qu'au nombre d'heures important leur étant consacrées quotidiennement. Les patients ont l'espoir que les médicaments agissant sur la cause de la maladie prolongent leur vie et améliorent leur qualité de vie en leur permettant, notamment, de travailler et d'avoir une vie sociale moins contraignante sans craindre la survenue d'hospitalisations. Pour plusieurs, l'administration orale est plus attrayante que les médicaments inhalés ou administrés par voie intraveineuse qui nécessitent un environnement contrôlé, des manipulations et beaucoup de temps.

Orkambi^{MC} n'a pas pour but de se substituer à la prise en charge respiratoire habituelle ou aux autres traitements de la FK. De l'avis de l'INESSS, il n'existe pas de données conduisant à la conclusion que cette association médicamenteuse permet de réduire le fardeau lié à l'utilisation des médicaments pour le traitement des symptômes de la FK. En réduisant le risque de survenue des exacerbations, elle pourrait réduire la fréquence du recours aux antibiotiques intraveineux ou aux corticostéroïdes systémiques, notamment. Toutefois, l'incertitude quant à l'effet sur ce paramètre est telle qu'il est impossible de dire dans quelle mesure l'association lumacaftor/ivacaftor réduirait le fardeau lié à la prise en charge des exacerbations pulmonaires.

Aucune donnée ne permet actuellement d'évaluer l'effet de l'association lumacaftor/ivacaftor sur la progression de la maladie, la mortalité, le recours aux greffes pulmonaires ou la possibilité d'interrompre certains traitements chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del*. De plus, bien que la protéine CFTR soit présente dans plusieurs organes, l'association lumacaftor/ivacaftor n'a pas démontré de bénéfices sur la symptomatologie extrapulmonaire associée à la FK. L'amélioration du VEMS, l'augmentation du poids et la réduction du nombre d'exacerbations pourraient être des facteurs prédictifs de survie (Liou 2001). Cependant, les données évaluées ne permettent pas de reconnaître que l'association lumacaftor/ivacaftor pourrait combler l'important besoin de santé des patients homozygotes pour la mutation *F508del*.

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 lumacaftor/ivacaftor ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la FK chez les patients âgés de 6 ans ou plus qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

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

Motifs de la position unanime

- L'association lumacaftor/ivacaftor procure une amélioration statistiquement significative de l'ICP_{2,5}, un paramètre plus sensible que le VEMS pour détecter des modifications précoces de l'architecture pulmonaire. Toutefois, la signification clinique de ce résultat 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

inconnue.

- L'ampleur de la différence quant au pourcentage de la valeur prédite du VEMS après 24 semaines de traitement, qui est de 2,4 %, est jugée très modeste.
- Les bénéfices de l'association médicamenteuse sur la prise de poids mesurée par l'IMC et son score Z pour la taille et l'âge ne se distinguent pas de ceux observés dans le groupe placebo à 24 semaines.
- L'amélioration de la qualité de vie procurée par l'association lumacaftor/ivacaftor par rapport au placebo n'atteint pas le seuil de signification clinique.
- Les données ne permettent pas d'apprécier les effets de l'association lumacaftor/ivacaftor sur les exacerbations pulmonaires ni ceux à long terme sur l'ensemble des facteurs prédictifs de mortalité chez une population de patients âgés de 6 à 11 ans.
- Les données fournies portant sur les patients âgés de 12 ans ou plus n'ont pas permis de modifier l'appréciation de la valeur thérapeutique chez cette population.
- Malgré l'absence d'autre traitement agissant sur la cause sous-jacente de la FK, la faible ampleur des bénéfices observés ainsi que l'incertitude dont ils sont empreints ne permettent pas de conclure que l'association lumacaftor/ivacaftor comblerait le besoin de santé important des patients souffrant de FK homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Belessis Y, Dixon B, Hawkins G, et coll.** Early cystic fibrosis lung disease detected by bronchoalveolar lavage and lung clearance index. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(8):862-73.
- **Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens H, et coll.** Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax* 2008;63(2):129-34.
- **Konstan MW, McKone E, Moss RB, et coll.** Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med* 2017;5(2):107-18.
- **Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC, et coll.** Predictive 5-Year Survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001;153:345-52.
- **Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, et coll.** Lumacaftor/ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis and homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(7):912-20.
- **Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, et coll.** Lung clearance index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax* 2011;66(6):481-8.
- **Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, et coll.** Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest* 2009;135(6):1610-8.
- **Ratjen F, Hug C, Marigowda G, et coll.** Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5(7):557-67.
- **Registre Canadien de la fibrose kystique.** Rapport annuel 2016. Publié en 2017. 40 p. [En ligne. Page consultée le 14 juin 2018] http://www.fibrosekystique.ca/uploads/2016%20Registry%20Annual%20Data%20Report_2.pdf.
- **Taylor-Cousar JL, Jain M, Baro TL, et coll.** Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *J Cyst Fibros* 2018;17(2):228-35.
- **Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et coll.** Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373(3):220-31.

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

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

PENTHROX^{MC} – Soulagement de la douleur aiguë en urgence

Avis transmis au ministre en septembre 2018

Marque de commerce : Pentrox

Dénomination commune : Méthoxyflurane

Fabricant : Purdue

Formes : Solution pour inhalation et solution pour inhalation avec applicateur

Teneur : 99,9 % (3 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Pentrox^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le soulagement de la douleur aiguë en urgence, car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le méthoxyflurane est un éther halogéné qui procure un effet antalgique lorsqu'il est inhalé. Pentrox^{MC} est indiqué « chez les patients adultes conscients pour le soulagement à court terme de la douleur aiguë modérée ou grave associée à un traumatisme ou à des interventions médicales ». Plusieurs autres analgésiques sont inscrits sur les listes des médicaments sous différentes formes et teneurs, notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des opioïdes. Il s'agit de la première évaluation du méthoxyflurane par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude STOP! (Coffey 2014) ainsi que les données de son analyse de sous-groupes (Coffey 2016) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Il s'agit d'un essai multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et contrôlé avec placebo. Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à court terme du méthoxyflurane comparativement à celles du placebo, pour le traitement de la douleur aiguë chez des patients admis dans un service d'urgence avec un traumatisme mineur tel une fracture, une laceration, une brûlure, une luxation ou une contusion. Au total, 300 patients de 12 ans ou plus y ont participé; leur score de douleur devait être d'au moins 4, mais inférieur ou égal à 7, sur l'échelle d'évaluation numérique allant de 0 (absence de douleur) à 10 (douleur insupportable). Les patients ont été répartis pour recevoir 3 ml de méthoxyflurane ou un placebo (5 ml de solution saline stérile), tous deux par inhalation. Ils s'autoadministraient les produits sous la supervision d'une infirmière. La période de suivi des patients était de 14 jours. Le paramètre d'évaluation principal est la variation de l'intensité de la douleur, évaluée par une échelle visuelle analogique (ÉVA), entre l'état basal et la 5^e, 10^e, 15^e et

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

20^e minute après le début de la prise du méthoxyflurane ou du placebo. Les principaux résultats de l'étude, selon l'analyse sur la population en intention de traitement, sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude STOP! (Coffey 2014)

Paramètre d'évaluation	Méthoxyflurane n = 149	Placebo n = 149	Différence (IC95 %) ou Valeur p
Variation ajustée ^a par rapport à la valeur de départ sur l'ÉVA ^b (mm) :			
Globale	-30,2	-15,2	-15,1 (-19,2 à -11) p < 0,0001
5 minutes	-23,1	-11,3	-11,8 (-15,6 à -8)
10 minutes	-28,9	-14,8	-14,1 (-18,4 à -9,8)
15 minutes	-34	-15,5	-18,5 (-23,4 à -13,5)
20 minutes	-35	-19	-16 (-21,3 à -10,7)
Proportion de patients ayant utilisé un médicament de secours durant les 20 premières minutes (%)	1,3	16,8	p = 0,0002

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; mm : Millimètres.

a La moyenne des moindres carrés a été ajustée sur le score de douleur au départ et le groupe d'âge (adulte/adolescent).

b L'ÉVA (échelle visuelle analogique) mesure l'intensité de la douleur du patient sur une échelle de 0 à 100 mm (0 = pas de douleur et 100 mm = pire douleur imaginable).

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

- La qualité méthodologique est considérée comme faible. Bien qu'il s'agisse d'une étude dont les patients ont été répartis aléatoirement de façon adéquate, elle comporte plusieurs limites.
- La méthode décrite pour préserver l'insu est jugée insuffisante. L'odeur caractéristique du méthoxyflurane a pu compromettre cet insu et biaiser les résultats.
- Cette étude ne nous renseigne pas sur l'efficacité et l'innocuité comparatives du méthoxyflurane par rapport aux analgésiques utilisés en pratique, ce qui est déploré par l'INESSS.
- Même si des traitements de secours visant à contrôler la douleur pouvaient être administrés immédiatement à la demande du patient à n'importe quel moment, il est éthiquement inapproprié d'offrir un placebo à des patients admis à l'urgence avec de la douleur modérée.
- Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et similaires entre les groupes. Les patients étaient âgés d'environ 30 ans et leur valeur moyenne sur l'ÉVA était d'environ 64 mm, ce qui correspond à une douleur modérée.
- Une grande variabilité des types de traumatisme est observée et, pour 50 % des patients, la cause du traumatisme était non précisée. Cette hétérogénéité et ces causes inconnues engendrent de l'incertitude sur les résultats. De plus, les mesures non pharmacologiques qui auraient pu être mises en place (par exemple, immobilisation pour une fracture, utilisation d'un anesthésiant topique) auraient pu contribuer à réduire la douleur et ainsi biaiser les résultats d'efficacité du médicament administré.

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

- Les patients dont le score de douleur était supérieur à 7 sur l'échelle d'évaluation numérique n'étaient pas compris dans l'étude; par conséquent, il n'est pas possible de statuer sur l'efficacité du méthoxyflurane chez les patients exprimant une douleur grave.

Les résultats montrent la supériorité du méthoxyflurane par rapport au placebo sur la variation entre le score initial de douleur sur l'ÉVA et ceux après 5, 10, 15 et 20 minutes. La différence la plus importante (-18,5 mm) a été observée après 15 minutes, et elle est qualifiée de modeste. Avec une valeur moyenne d'environ 64 mm au départ, une telle diminution ne serait pas suffisante pour adéquatement soulager un patient. Une analgésie supplémentaire serait requise; or, des données ne sont pas disponibles sur l'efficacité et l'innocuité du méthoxyflurane en combinaison avec un autre analgésique, qu'il soit opioïde ou non. Une analyse de sous-groupes chez les adultes seulement a été effectuée *a posteriori* (Coffey 2016). Les résultats d'efficacité sont comparables à ceux de l'analyse principale, qui incluaient également des adolescents.

En ce qui concerne l'innocuité, la proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été plus élevée avec le méthoxyflurane (59,1 %) qu'avec le placebo (40,9 %). Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec le méthoxyflurane incluent des effets sur le système nerveux central tels que les vertiges, la somnolence et les céphalées.

Besoin de santé

Plusieurs médicaments, qu'ils soient opioïdes ou non, sont disponibles pour la prise en charge de la douleur à l'urgence. Ils peuvent être utilisés seuls ou en analgésie multimodale. Le choix d'un agent, de sa dose et de sa voie d'administration repose sur différents facteurs, notamment sur le seuil de la douleur exprimé par le patient. Le méthoxyflurane, qui s'administre par inhalation, représente une option supplémentaire pour le traitement de la douleur aiguë, mais ne comble pas de besoin de santé. Puisque ce médicament ne doit être utilisé qu'en administration unique, un autre analgésique devra vraisemblablement être administré si la douleur persiste, ce qui pourrait être le cas de la majorité des patients compte tenu de la courte durée d'action du méthoxyflurane.

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 méthoxyflurane ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le soulagement de la douleur aiguë modérée ou grave en urgence.

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

Motifs de la position unanime

- Le méthoxyflurane est plus efficace que le placebo pour réduire la douleur aiguë modérée; cependant, l'ampleur de cette réduction est modeste.
- Cette étude ne permet pas de statuer sur l'efficacité et l'innocuité du méthoxyflurane comparativement aux analgésiques bien établis en pratique.
- Dans le cas où une analgésie supplémentaire serait requise, il n'y a pas de données sur l'efficacité et l'innocuité du méthoxyflurane en combinaison avec un autre analgésique.

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

- L'étude évaluée ne permet pas de statuer sur l'efficacité du méthoxyflurane chez les patients exprimant une douleur grave, d'intensité supérieure à 7 sur l'échelle d'évaluation numérique.
- Les effets indésirables les plus courants incluent des effets sur le système nerveux central tels que la somnolence et les étourdissements.
- Plusieurs analgésiques sont présentement disponibles pour la prise en charge de la douleur; le méthoxyflurane représenterait une option supplémentaire, mais ne comble pas de besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Coffey F, Dissmann P, Mirza K, et coll.** Methoxyflurane analgesia in adult patients in the emergency department: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study (STOP!). *Adv Ther* 2016;33(11):2012-31.
- **Coffey F, Wright J HS, Hunt P, et coll.** Stop!: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. *Emerg Med J* 2014;31(8):613-8.

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

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

PROBUPHINE^{MC} – Traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes

Avis transmis au ministre en septembre 2018

Marques de commerce : Probuphine

Dénomination commune : Buprénorphine (chlorhydrate de)

Fabricant : Knight

Forme : Trousse (implants)

Teneur : 80 mg/implant

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

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

Condition

- Médicament d'exception

Indication reconnue pour le paiement proposée :

- ♦ pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes chez les adultes dont l'état clinique est stabilisé par une dose quotidienne de 8 mg ou moins de buprénorphine administrée par voie sublinguale.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Probuphine^{MC} est un agoniste partiel des récepteurs des opioïdes, la buprénorphine, qui se présente sous forme d'implants sous-cutanés. Il est indiqué pour « la prise en charge de la dépendance aux opioïdes chez le patient dont l'état clinique est stable grâce à la buprénorphine administrée par voie sublinguale à une dose n'excédant pas 8 mg, en association avec un counseling et un soutien psychosocial ». Des comprimés sublinguaux d'une association à doses fixes de buprénorphine et de naloxone (Suboxone^{MC}) sont inscrits sur les listes des médicaments. La présence de naloxone, un antagoniste des opioïdes, a pour objectif de décourager l'usage inapproprié de la buprénorphine par voie intraveineuse. La méthadone est le seul autre traitement substitutif inscrit aux listes. Il s'agit de la première évaluation de Probuphine^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'évaluer la valeur thérapeutique, l'essai de Rosenthal (2016) a été retenu. Il s'agit d'une étude de phase III de non-infériorité, à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo. D'une durée de 6 mois, elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité des implants de buprénorphine à celles des comprimés sublinguaux de buprénorphine. Elle regroupe 177 adultes dépendants aux opioïdes qui ont reçu des comprimés de buprénorphine à une dose d'entretien stable de 8 mg par jour ou moins depuis

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

au moins 24 semaines, sans éprouver de symptômes de retrait ou sans test d'urine positif aux opioïdes dans les 90 jours précédents l'entrée à l'étude. Les sujets ont été répartis pour recevoir soit quatre implants de buprénorphine (4 x 80 mg) sous-cutanée, soit une dose de buprénorphine sublinguale, en association avec la naloxone, correspondant à celle utilisée avant le début de l'étude. Le paramètre d'évaluation principal est la différence entre la proportion de réponders de chaque groupe. Un répondeur est défini comme une personne n'ayant pas fait un usage illicite d'opioïdes pendant au moins 4 mois sur 6. Cet usage était évalué par un score composite regroupant les résultats d'analyses urinaires aléatoires ainsi que des formulaires d'autodéclaration de l'usage de drogues illicites. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence de proportion de réponders est supérieure à -0,20. Si ce critère était satisfait, la supériorité était évaluée. Les principaux résultats selon l'analyse sur la population en intention de traitement sont les suivants.

Principaux résultats à 24 semaines de l'étude Rosenthal (2016)

Paramètre d'évaluation	Buprénorphine Implant (n = 87)	Buprénorphine Sublinguale (n = 89)	Différence ^a ou RRI ^b (IC95 %), valeur p
Proportion de réponders ^c pendant 4 mois sur 6 mois (%) ^d	96,4	87,6	8,8 (0,009 à ∞) ^a
Proportion de patients abstinentes pendant 6 mois (%) ^{e,d}	85,7	71,9	13,8 ^a p = 0,03
Délai avant la première rechute	n.d.	n.d.	0,49 (0,25 à 0,97) ^b p = 0,04
Désir de consommation ^{d,e,f} (mm)	-2,3	-2,8	-0,4 ^a p = 0,83
Proportion de patients ayant eu recours à des doses supplémentaires de buprénorphine sublinguale ^d (%)	17,9	14,6	p = 0,56

IC : Intervalle de confiance; mm : Millimètres; n.d. : Non disponible.

a Différence

b Rapport des risques instantanés (RRI), *hazard ratio*.

c Un répondeur est défini comme une personne n'ayant pas fait un usage illicite d'opioïdes pendant au moins 4 mois sur 6. Cet usage était évalué par un score composite regroupant les résultats d'analyses urinaires aléatoires ainsi que des formulaires d'autodéclaration de l'usage de drogues illicites.

d Une méthode d'imputation (pénalité de 20 %) est appliquée pour pallier les échantillons d'urine manquants.

e Patients n'ayant pas fait un usage illicite d'opioïdes pendant toute la durée de l'étude, soit 6 mois.

f Données recueillies à partir d'une échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm où 0 correspond à l'absence de désir de consommer.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le nombre de sujets est acceptable, la répartition aléatoire est adéquate et la population est comparable entre les groupes.
- Le recours au double placebo pour préserver l'insu est une mesure adéquate.
- Les patients sont âgés en moyenne de 39 ans et la majorité est de race blanche, possède un diplôme de niveau secondaire ou plus et est sur le marché du travail. Les participants ont reçu des comprimés de buprénorphine pendant en moyenne 3 ans et demi avant le début de l'étude. Près de 75 % des patients recevaient une dose de maintien de 8 mg par jour de buprénorphine au départ, ce qui est inférieur à la dose moyenne habituellement utilisée.

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

- Il s'agit d'une population qui ne représente pas l'ensemble des personnes nécessitant un traitement de substitution pour le traitement de la dépendance aux opioïdes; on ne peut donc pas généraliser les résultats de cette étude à une population plus large.
- Les paramètres d'évaluation de l'efficacité sont reconnus et validés, puisqu'ils correspondent à ce qui est visé en clinique.
- Le choix du comparateur est adéquat.
- La marge de non-infériorité choisie est jugée acceptable.
- Le taux de rétention des patients dans l'étude est très élevé (93 %), notamment en raison de la stabilisation préalable de l'état clinique des patients avec la buprénorphine.
- Des analyses de sensibilité ont été effectuées afin de prendre en compte, entre autres, les analyses d'urine perdues, ce qui est considéré comme acceptable.

les résultats démontrent que les implants de buprénorphine sont non inférieurs aux comprimés sublinguaux, quant à la proportion de répondeurs. Bien que les implants soient statistiquement supérieurs sur ce paramètre, cette différence n'est pas considérée comme cliniquement significative pour le traitement substitutif aux opioïdes. La population étudiée ne représente pas l'ensemble des personnes qui nécessitent un traitement de substitution pour la dépendance aux opioïdes. En effet, seuls les adultes dont l'état clinique est stabilisé par une dose quotidienne de 8 mg ou moins de buprénorphine sont évalués. De plus, il n'y a pas de différence entre les groupes quant au désir de consommer. L'usage de comprimés supplémentaires de buprénorphine, à titre de médicament de secours, et le délai avant la première rechute étaient semblables entre les deux groupes. L'ensemble des données démontrent que les implants et les comprimés sublinguaux de buprénorphine sont d'efficacité similaire pour maintenir le sevrage aux opioïdes chez les personnes dont l'état est stabilisé avec une dose quotidienne de 8 mg ou moins de buprénorphine.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables liés aux implants de buprénorphine sont compatibles avec le profil d'innocuité connu de la buprénorphine administrée par voie sublinguale ainsi qu'avec la procédure d'implantation sous-cutanée. La proportion de patients ayant expérimenté au moins un effet indésirable non lié aux implants est comparable entre les groupes, soit de 48,3 % dans le groupe recevant les implants actifs et de 52,8 % pour la buprénorphine sublinguale. Les effets indésirables les plus fréquents incluent les infections, les troubles psychiatriques de même que ceux du système nerveux central. Quant aux effets indésirables locaux, leur incidence était un peu plus élevée avec les implants de buprénorphine, sinon semblable entre les deux groupes. De façon générale, l'innocuité des implants de buprénorphine est considérée comme acceptable et globalement comparable à celle de la buprénorphine sublinguale.

Besoin de santé

Les principaux objectifs du traitement des personnes aux prises avec une dépendance aux opioïdes sont de réduire la dépendance de même que la morbidité et la mortalité qui y sont associées, d'améliorer la santé physique et psychologique, de réduire les méfaits et de faciliter la réintégration au marché du travail. À l'heure actuelle, les agents utilisés au Canada contre la dépendance aux opioïdes sont la méthadone et la buprénorphine, avec ou sans naloxone. Les lignes directrices recommandent l'usage de la buprénorphine/naloxone comme traitement de choix en première intention, notamment parce que son risque de surdosage est moindre que celui de la méthadone (Bruneau 2018). Toutefois, parmi les obstacles au traitement sublingual, notons les visites fréquentes à la pharmacie de même 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'impossibilité de voyager pendant de longues périodes ou de visiter des régions sans pharmacie. Cela pourrait entraîner une forme de stigmatisation pour le patient et rendre ardue l'adhésion. La mise au point d'un implant sous-cutané de buprénorphine qui offre six mois de traitement d'entretien pourrait pallier ces limites. Toutefois, l'usage d'implants au-delà de 24 mois ne peut être recommandé actuellement puisque les données ne permettent pas d'évaluer à plus long terme l'apparition de complications locales. Par la suite, il pourrait s'avérer difficile pour le patient de reprendre un traitement avec des comprimés sublinguaux.

Les implants de buprénorphine ne répondent pas à un besoin de santé pour la majorité des personnes dépendantes aux opiacés, car la majorité a besoin d'une dose de buprénorphine plus élevée que celle libérée par les implants. Toutefois, ces implants s'avèrent un choix supplémentaire pour la prise en charge de la dépendance aux opioïdes chez des patients dont l'état clinique est stable grâce à la buprénorphine administrée par voie sublinguale à une dose quotidienne n'excédant pas 8 mg.

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'implant sous-cutané de buprénorphine satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes.

Motifs de la position unanime

- Les résultats démontrent que l'efficacité des implants de buprénorphine est semblable à celle des comprimés sublinguaux, quant à la proportion de patients n'ayant pas fait un usage illicite d'opioïdes, au délai avant la première rechute et au désir de consommer.
- Les effets indésirables liés aux implants de buprénorphine sont compatibles avec le profil d'innocuité connu de la buprénorphine sublinguale ainsi qu'avec la procédure d'implantation sous-cutanée. L'innocuité des implants de buprénorphine est considérée comme acceptable et globalement comparable à celle de la buprénorphine sublinguale.
- Les implants de buprénorphine ne répondent pas à un besoin de santé pour la majorité des personnes dépendantes aux opiacés. Elle s'avère un choix supplémentaire pour la prise en charge de la dépendance aux opioïdes chez les personnes dont l'état est stabilisé avec une dose quotidienne de 8 mg ou moins de buprénorphine.

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

Le prix de vente garanti d'une trousse contenant quatre implants sous-cutanés de 80 mg de buprénorphine est de 1 495 \$. Son coût annuel de traitement est de 3 008 \$, en tenant compte de deux implantations par année. Il est supérieur à celui des comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone, variant de 988 \$ à 1 477 \$ lorsqu'ils sont délivrés hebdomadairement et à une dose quotidienne allant de 2 mg/0,5 mg à 8 mg/2 mg. L'ensemble de ces coûts inclut le coût des services professionnels du pharmacien, mais exclut les frais médicaux d'implantation et de retrait des implants.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel de l'implant de buprénorphine comparativement aux comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone à la teneur de 8 mg/2 mg pour le traitement

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

de substitution aux opioïdes. Cette analyse repose notamment sur les résultats de l'étude de Rosenthal. Toutefois, puisque l'INESSS juge les implants de buprénorphine d'efficacité et d'innocuité comparables à celle des comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone, cette analyse ne peut être retenue. Il a donc effectué une analyse de minimisation des coûts, dans laquelle une approche théorique est utilisée pour quantifier le coût de traitement du comparateur. Cela s'explique par le fait que la dose moyenne et la fréquence moyenne des services pharmaceutiques avec les comprimés sublinguaux sont difficilement estimables à partir des données de facturation de la RAMQ, notamment en raison de la titration de la dose et des différences de pratique dans la façon d'encadrer l'administration de ces comprimés. Ainsi, des visites tous les 3 ou 7 jours à la pharmacie sont supposées, lesquelles sont considérées comme représentatives du contexte québécois pour des patients stables. De plus, l'INESSS a estimé les coûts pour les différentes doses quotidiennes des comprimés sublinguaux.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'implant sous-cutané de buprénorphine aux comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone (INESSS)

Médicament	Coût annuel ^a		
	Médicament	Services professionnels du pharmacien	Coût total
Implant de buprénorphine ^b	2 990 \$	18 \$	3 008 \$
Buprénorphine/naloxone			
2 mg/0,5 mg par jour ^c	245 \$	744 \$ à 1 735 \$ ^d	988 \$ à 1 980 \$
4 mg/1 mg par jour ^c	489 \$	744 \$ à 1 735 \$ ^d	1 233 \$ à 2 224 \$
6 mg/1,5 mg par jour ^c	734 \$	744 \$ à 1 735 \$ ^d	1 477 \$ à 2 469 \$
8 mg/2 mg par jour ^e	431 \$	744 \$ à 1 735 \$ ^d	1 174 \$ à 2 166 \$

- a Les coûts incluent l'acquisition en médicament ainsi que les services professionnels du pharmacien de 14,26 \$ par service de distribution de buprénorphine/naloxone (code « J », type « A »).
- b Il est supposé que le coût moyen en service professionnel du pharmacien de 8,96 \$ sera facturé lors de l'envoi des implants de buprénorphine à la clinique médicale.
- c Dose obtenue avec l'administration des comprimés sublinguaux de 2 mg/0,5 mg.
- d Les bornes minimales et maximales du coût des services professionnels du pharmacien désignent un service de buprénorphine/naloxone tous les 7 jours et tous les 3 jours, respectivement.
- e Dose obtenue avec l'administration des comprimés sublinguaux de 8 mg/2 mg.

Si l'on se base sur ces résultats, l'usage de l'implant demeure toujours plus coûteux que celui des comprimés sublinguaux, peu importe que ces derniers soient délivrés une fois ou deux fois par semaine par le pharmacien. C'est pourquoi l'INESSS juge que l'implant sous-cutané de buprénorphine ne constitue pas une option efficiente.

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)

Au cours des dernières années, les opioïdes ont été largement utilisés pour contrôler la douleur chronique. Malgré l'utilité de ces traitements, leur prescription à grande échelle a entraîné chez un nombre important de personnes une dépendance physique ou psychologique. Au Québec et ailleurs dans le monde, on parle maintenant de crise des opioïdes. La dépendance aux opioïdes est associée à un risque plus élevé de perte d'emploi, d'endettement, de divorce et de comportement violent. Les accidents de la route, de même que ceux qui se produisent à la maison ou au travail, sont également

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

plus fréquents chez les personnes intoxiquées; cela peut aboutir à une augmentation du nombre de consultations dans le réseau de la santé et des services sociaux.

En matière de santé publique, on pourrait penser que les implants seraient susceptibles de favoriser la persistance au traitement de substitution des personnes dont l'état est stabilisé avec une dose maximale quotidienne de 8 mg de buprénorphine, mais qui refusent de poursuivre la prise des comprimés sublinguaux en raison de contraintes liées à leur distribution et à leur prise quotidienne. De plus, ces patients auraient moins fréquemment à se soucier du renouvellement de leur prescription auprès de leur médecin. Il est fréquent qu'en cas d'oubli, ceux-ci consultent à l'urgence d'un centre hospitalier.

De plus, la population étudiée étant constituée de patients stables, scolarisés, employés et consommant de petites doses de comprimés de buprénorphine/naloxone, l'INESSS juge que ces patients ne sont pas susceptibles de faire un usage dérivé des comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone et donc ne reconnaît pas d'avantage aux implants sur ce paramètre.

Mode de distribution recommandé

Après consultation de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), l'INESSS recommande que la distribution des implants de buprénorphine suive la trajectoire normale où le patient fait valoir son ordonnance à la pharmacie. Afin d'éviter le mésusage ou le détournement des implants, ceux-ci doivent être livrés directement de la pharmacie au bureau du médecin chargé de procéder à leur implantation. Les mesures de sécurité mises en place en pharmacie pour la gestion des médicaments pourront contribuer à la surveillance et au contrôle des stocks de ce stupéfiant. Ce mode de distribution permettra aussi d'alimenter le domaine médicament au Dossier santé Québec (DSQ) du patient. Les médecins et autres professionnels autorisés de la santé et des services sociaux du Québec offrant des soins à ce patient pourront donc constater l'utilisation du médicament et ainsi offrir une meilleure prise en charge et un suivi plus efficace. De plus, le coût de ce médicament pourra être facturé immédiatement au régime public, ce qui ne serait pas le cas si les implants étaient expédiés sans intermédiaire, du fabricant au médecin traitant.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant l'inscription de l'implant de buprénorphine comme traitement de substitution aux opioïdes. Elle repose notamment sur des données de facturation, des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients admissibles à l'implant de buprénorphine (3 ans)	■, ■, ■	404, 448, 492
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'implant sous-cutané de buprénorphine	■ %, ■ %, ■ %	0,51 %, 1,8 %, 4,7 %
COÛT DES TRAITEMENTS		
Dose moyenne quotidienne de buprénorphine	■ mg	5,7 mg ^a
Coût d'un comprimé de buprénorphine/naloxone 2 mg/0,5 mg	■ \$	0,67 \$
Coût d'un comprimé de buprénorphine/naloxone 8 mg/2 mg	■ \$	1,18 \$
Période entre chaque service pharmaceutique des comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone	■ jours	7 jours
Durée de traitement avec l'implant sous-cutané de buprénorphine	■ semaines	104 semaines

a Dose moyenne calculée en fonction des parts de marché relatives des doses quotidiennes suivantes de buprénorphine : 2 mg, 4 mg, 6 mg et 8 mg. Cette dose moyenne est sous-estimée puisqu'elle inclut les patients en phase de titration.

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

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

- Nombre de patients admissibles à l'implant de buprénorphine : Selon le fabricant, ■ % des patients prenant les comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone reçoivent une dose maximale de 8 mg de buprénorphine. L'INESSS, en considérant les données de facturation de la RAMQ pour les comprimés sublinguaux, retient quant à lui un nombre plus élevé de patients, ce qui augmente les coûts estimés. Il convient par contre de noter que ces résultats pourraient être légèrement surestimés puisqu'ils incluent des patients en phase de titration.
- Dose moyenne quotidienne de buprénorphine : L'analyse du fabricant estime le coût de traitement de buprénorphine/naloxone en considérant que ■ % des patients prennent une dose quotidienne de 8 mg. Cela a pour effet de sous-estimer l'impact budgétaire. L'INESSS a ventilé le nombre de patients selon le dosage moyen utilisé. Les analyses suggèrent une dose moyenne plus basse et donc un coût plus élevé. Cela a un effet légèrement à la baisse sur l'impact budgétaire.
- Période entre chaque service pharmaceutique des comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone : Le fabricant a considéré une période de ■ jours, hypothèse conservée par l'INESSS. De fait, cette période représente le maximum de doses non supervisées que peut recevoir un patient, selon les lignes directrices du Collège des médecins du Québec et de l'Ordre des pharmaciens du Québec (2009) sur la buprénorphine pour le traitement de la dépendance aux opioïdes. Puisqu'il est possible que des patients stables reçoivent leurs comprimés sublinguaux à des intervalles plus rapprochés, cela a été testé en analyse de sensibilité.
- Durée d'utilisation avec l'implant sous-cutané de buprénorphine : Le fabricant considère qu'il pourrait être utilisé pendant ■ seulement. Puisque les recommandations de la monographie du produit prévoient un usage maximal de deux ans, l'INESSS a plutôt utilisé cette période dans son modèle, ce qui a pour effet d'augmenter l'impact budgétaire.

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

Impacts budgétaires de l'inscription de Probuphine^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement de la dépendance aux opioïdes (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	6 612 \$	30 239 \$	92 448 \$	128 899 \$
Nombre de personnes	2	10	31	33 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	3 996 \$	19 399 \$	59 566 \$	82 961 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^d			40 550 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^e			131 914 \$

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

b Notons qu'une personne n'est comptabilisée qu'une seule fois, même si elle est traitée pendant plus d'une année.

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

d Les estimations sont réalisées en tenant compte du fait que toutes les prescriptions de comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone sont servies tous les trois jours.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché augmentées (1,02 %, 3,60 %, 9,40 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 83 000 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription des implants de buprénorphine. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 33 patients en auront reçu.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire les implants de buprénorphine sur les listes des médicaments pour le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes, à certaines conditions.

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

Motifs de la position unanime

- L'ensemble des données démontrent que les implants et les comprimés sublinguaux de buprénorphine sont d'efficacité similaire pour maintenir le sevrage aux opioïdes chez les personnes dont l'état est stabilisé avec une dose quotidienne de 8 mg ou moins de buprénorphine.
- Les effets indésirables liés aux implants de buprénorphine sont compatibles avec le profil d'innocuité connu de la buprénorphine sublinguale ainsi qu'avec la procédure d'implantation sous-cutanée.
- Les implants de buprénorphine ne répondent pas à un besoin de santé pour la majorité des personnes dépendantes aux opiacés. Ils s'avèrent un choix supplémentaire pour la prise en charge de la dépendance aux opioïdes chez la population stabilisée avec une dose quotidienne de 8 mg ou moins de buprénorphine.
- Les implants de buprénorphine ne sont pas jugés efficaces, en raison d'un coût de traitement annuel supérieur à celui des comprimés sublinguaux de buprénorphine/naloxone, et ce, pour une efficacité et une innocuité jugées comparables.
- Des coûts additionnels de 83 000 \$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les

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

trois premières années suivant leur inscription.

- Dans le contexte du problème de santé publique posée par l'augmentation de la prévalence de la dépendance aux opioïdes, la facilitation de l'usage d'un traitement de substitution offert par les implants sous-cutanés constitue un avantage.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription de Probuphine^{MC} constitue une décision responsable, juste et équitable s'il est inscrit à la section des médicaments d'exception.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Chaque réduction de 1 % du prix de l'implant sous-cutané de buprénorphine réduit l'impact budgétaire net sur trois ans de 1 360 \$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME, et coll.** Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018;190(9): E247-57.
- **Rosenthal RN, Lofwall MR, Kim S, et coll.** Effect of buprenorphine implants on illicit opioid use among abstinent adults with opioid dependence treated with sublingual buprenorphine: A randomized clinical trial. JAMA 2016;316(3):282-90.
- **Collège des médecins du Québec, Ordre des pharmaciens du Québec.** La buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes : Lignes directrices. Juin 2009. 45 p. [En ligne. Page consultée le 27 juillet 2018] <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2009-06-01-fr-buprenorphine-traitement-dependance-aux-opioides.pdf>.

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

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

RITUXAN^{MC} SC – Leucémie lymphoïde chronique

Avis transmis au ministre en septembre 2018

Marque de commerce : Rituxan SC

Dénomination commune : Rituximab

Fabricant : Roche

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 120 mg/ml (13,4 ml)

Refus d'inscription

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Rituxan^{MC} SC sur la *Liste des médicaments – Établissements*, pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), car la valeur thérapeutique n'est pas démontrée.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20, qui est notamment surexprimé à la surface des lymphocytes B des patients souffrant de LLC. Rituxan^{MC} SC est une formulation pour administration sous-cutanée de rituximab à la concentration de 120 mg/ml, qui est notamment indiquée « pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) de stade B ou C de Binet, ayant été traités auparavant ou n'ayant jamais été traités, en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide ». Une hyaluronidase humaine recombinante a été ajoutée à la formulation afin de pouvoir administrer le volume de 13,4 ml (1 600 mg) en une seule injection. Le rituximab est actuellement inscrit sur la *Liste des médicaments – Établissements* sous forme de solution pour perfusion intraveineuse à la teneur de 10 mg/ml, pour le traitement de plusieurs conditions, y compris la LLC. Il s'agit de la première évaluation de Rituxan^{MC} SC par l'INESSS pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'appréciation de la valeur thérapeutique repose sur l'étude SAWYER (Assouline 2015 et 2016). Cette étude est un essai de phase Ib multicentrique, à répartition aléatoire, à devis ouvert et en deux volets. Elle a été réalisée chez des patients atteints de LLC (stade A, B et C) n'ayant jamais été traités.

Volet 1 (Assouline 2015)

L'objectif de ce premier volet est de sélectionner une dose de rituximab pour administration sous-cutanée (R-SC) qui produirait des concentrations sériques minimales (C_{min}) de rituximab non inférieures à celles obtenues avec le rituximab administré par voie intraveineuse (R-IV), les deux en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide (FC). Les patients devaient être admis à n'importe quel moment avant le cycle 5 de leur traitement avec le R-IV. Il y a eu 64 patients enrôlés dans l'étude; 56 de

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

ces sujets ont reçu le R-SC au cycle 6. Les patients ont reçu le R-IV (375 mg/m²) au cycle 1, le R-IV (500 mg/m²) aux cycles 2 à 5, puis le R-SC à une dose fixe au cycle 6. Les doses de R-SC évaluées sont 1 400 mg (n = 16), 1 600 mg (n = 17) et 1 870 mg (n = 22). Un patient auquel la dose de 1 870 mg avait été assignée a reçu 1 000 mg par erreur. Les résultats ont mené à la sélection de la dose fixe de 1 600 mg de R-SC pour le volet 2 de l'étude SAWYER.

Volet 2 (Assouline 2016)

L'objectif du deuxième volet de l'étude est de confirmer la non-infériorité du R-SC par rapport au R-IV quant au profil pharmacocinétique, ainsi que d'évaluer son efficacité en analyse exploratoire. Les 176 sujets ont été répartis pour recevoir l'un des deux traitements suivants, en association avec le protocole FC :

- 1 cycle de R-IV à la dose de 375 mg/m², puis de 5 cycles de R-IV à la dose de 500 mg/m²;
- 1 cycle de R-IV à la dose de 375 mg/m², puis de 5 cycles de R-SC à la dose fixe de 1 600 mg.

Le paramètre d'évaluation principal est la C_{min} de rituximab au cycle 5. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 90 % (IC90 %) du ratio des moyennes géométriques est supérieure à 0,80. Les paramètres secondaires comprennent, entre autres, des paramètres pharmacocinétiques additionnels et les effets indésirables. Tous les critères d'évaluation de l'efficacité sont de nature exploratoire. Les principaux résultats pharmacocinétiques et d'efficacité sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats pharmacocinétiques et d'efficacité obtenus dans le volet 2 de l'étude SAWYER (Assouline 2016)

	Rituxan ^{MC} SC + FC	Rituxan ^{MC} IV + FC	Ratio des moyennes géométriques (IC90 %)
PARAMÈTRE PHARMACOCINÉTIQUE			
Concentration minimale (C _{min}) moyenne ^a	97,5 (n = 65)	61,5 (n = 69)	1,53 (1,27 à 1,85)
Aire sous la courbe (ASC) moyenne ^b	4 088,8 (n = 51)	3 630,4 (n = 58)	1,10 (0,98 à 1,24)
PARAMÈTRE D'EFFICACITÉ^c			
Réponse tumorale globale ^d (IC95 %)	85 % (76 % à 92 %) (n = 88)	81 % (71 % à 88 %) (n = 88)	s.o.
Maladie résiduelle minimale négative ^e	53 % (n = 64)	66 % (n = 62)	s.o.

FC : Association fludarabine/cyclophosphamide; IC90 % : Intervalle de confiance à 90 %; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; IV : Administration intraveineuse; SC : Administration sous-cutanée; s.o. : Sans objet.

a Valeur exprimée en µg/ml; évaluée au cycle 5.

b Valeur exprimée en µg x jour/mL; évaluée au cycle 6.

c Évalué trois mois après la fin du traitement.

d Pourcentage de patients ayant une réponse complète, une réponse complète non confirmée ou une réponse partielle déterminée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia.

e Proportion de patients.

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

Les éléments clés relevés durant l'analyse du volet 2 de cette étude sont les suivants :

- Le niveau de preuve de cette étude est très faible (phase 1b). De plus, elle comprend peu de patients pour une maladie relativement prévalente.
- Elle est à devis ouvert, ce qui constitue une limite qui pourrait favoriser le R-SC. Il n'y a pas eu d'évaluation d'un comité indépendant, ce qui aurait pu atténuer le risque de biais.
- Ce n'est pas une étude de bioéquivalence. L'établissement d'une non-infériorité sur le paramètre de la pharmacocinétique n'est pas une méthode standard pour faire la démonstration d'une bioéquivalence.
- Le choix du seuil pour la démonstration de la non-infériorité n'est pas justifié. La relation entre la C_{min} et l'aire sous la courbe (ASC) n'est pas validée, tout comme celle entre les paramètres pharmacocinétiques et l'efficacité clinique en LLC.
- L'analyse des données d'efficacité n'était pas conçue pour évaluer la différence entre les deux traitements, ni pour tester une hypothèse de non-infériorité clinique. Aucun plan statistique n'a été prévu au protocole.
- Les données soumises ne font pas état de l'utilisation du R-SC en deuxième intention. Toutefois, selon les experts consultés, le R-FC est peu ou pas utilisé à ce stade de la maladie.

La borne inférieure de l'IC90 % du ratio des moyennes géométriques pour la C_{min} est supérieure au seuil de 0,80; le critère de non-infériorité préspecifié est ainsi satisfait. La dose fixe de 1 600 mg de R-SC conduit toutefois à une exposition générale au rituximab plus élevée que celle obtenue avec R-IV à la dose standard, quelle que soit la surface corporelle des patients. Des analyses de sous-groupes semblent démontrer que l'exposition est encore plus marquée chez les sujets de faible surface corporelle, chez les patients dont la charge tumorale est faible et chez les femmes.

L'efficacité du R-SC et du R-IV en ce qui a trait au taux de réponse tumorale semble comparable. La proportion de patients présentant une réponse tumorale évaluée trois mois après la fin du traitement varie quelque peu entre les groupes. Les résultats de la maladie résiduelle minimale négative semblent être légèrement plus importants dans le groupe R-IV.

La fréquence des effets indésirables de tous grades est comparable entre les formulations R-SC et R-IV (96 % contre 91 %). L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la neutropénie, en plus grande proportion avec le R-SC (65 % contre 58 %). Le pourcentage de patients ayant eu une neutropénie fébrile est plus important dans le groupe R-SC (11 % contre 5 %). La proportion d'effets indésirables de grade 3 ou plus est plus élevée avec le R-SC (65 % contre 52 %). Les réactions liées à l'injection ont été plus fréquentes dans le groupe ayant reçu le R-SC (71 % contre 48 %); ces réactions étaient toutefois d'intensité faible ou modérée. Ainsi, le profil d'innocuité du R-SC semble défavorable par rapport au R-IV.

Besoin de santé

Il existe un besoin de santé en première intention de traitement de la LLC pour de nouveaux traitements plus efficaces, mieux tolérés et dont l'administration est plus pratique pour le patient.

Les données actuelles ne permettent pas d'évaluer l'efficacité différentielle du R-SC par rapport à celle du R-IV. De plus, cette formulation est moins bien tolérée que l'intraveineuse. Bien que l'administration sous-cutanée réduise le temps d'administration, en absence de traitement d'entretien en LLC, l'impact

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

sur le temps passé en clinique d'oncologie sera peu significatif, puisque le patient doit recevoir le protocole FC administré par voie intraveineuse en plus du rituximab. Par conséquent, le R-SC ne comble pas un besoin de santé en LLC.

CONCLUSION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE

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

- L'étude SAWYER est un essai de faible niveau de preuve.
- Les données pharmacocinétiques montrent une exposition plus importante au rituximab chez les sujets ayant reçu le R-SC comparativement au R-IV.
- Les résultats d'efficacité semblent montrer des taux de réponse objective comparables avec les deux formulations. Toutefois, ils sont basés sur des analyses exploratoires.
- Le R-SC est moins bien toléré que le R-IV. En effet, les réactions liées à l'injection sous-cutanée et les neutropénies sont plus fréquentes avec le R-SC, ce qui constitue une préoccupation.
- À la lumière de tous ces résultats, il existe une incertitude quant à l'impact d'une exposition accrue au rituximab provoquée par R-SC sur l'efficacité et l'innocuité de cette formulation.
- Le R-SC ne comble pas un besoin de santé.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Assouline S, Bucchieri V, Delmer A, et coll. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia. Br J Clin Pharmacol 2015;80(5):1001-9.
- Assouline S, Bucchieri V, Delmer A, et coll. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of subcutaneous versus intravenous rituximab plus chemotherapy as treatment for chronic lymphocytic leukaemia (SAWYER): a phase 1b, open-label, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet Haematol 2016;3(3):e128-38.

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

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

XTANDI^{MC} et ZYTIGA^{MC} – Cancer de la prostate

Avis transmis au ministre en septembre 2018

Marque de commerce : Xtandi
Dénomination commune : Enzalutamide
Fabricant : Astellas
Forme : Capsule
Teneur : 40 mg

Marque de commerce : Zytiga
Dénomination commune : Abiratérone (acétate d')
Fabricant : Janss. Inc
Forme : Comprimé
Teneurs : 250 mg et 500 mg

Modification d'une indication reconnue – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de modifier les indications reconnues pour le paiement de Xtandi^{MC} et de Zytiga^{MC} pour le traitement du cancer de la prostate, si la condition suivante est respectée et selon les indications reconnues pour le paiement proposées.

Condition

- Inscription d'Erleada^{MC} sur les listes.

Indications reconnues pour le paiement proposées pour Xtandi^{MC}

- ◆ en monothérapie pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, chez les personnes :
 - asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après l'échec d'un traitement anti-androgénique;
et
 - n'ayant jamais reçu de chimiothérapie à base de docetaxel;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Dans les demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Il est à noter que l'enzalutamide n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un inhibiteur de la synthèse des androgènes ou un inhibiteur du récepteur des androgènes de seconde génération s'ils ont été administrés pour le traitement du cancer de la prostate.

- ◆ en monothérapie pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, chez les personnes :
 - dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel, à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Dans les demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

Il est à noter que l'enzalutamide n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un inhibiteur de la synthèse des androgènes ou un inhibiteur du récepteur des androgènes de seconde génération s'ils ont été administrés pour le traitement du cancer de la prostate.

Indications reconnues pour le paiement proposées pour Zytiga^{MC}

- ◆ en association avec la prednisone pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, chez les personnes :
 - asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après l'échec d'un traitement antiandrogénique;
et
 - n'ayant jamais reçu de chimiothérapie à base de docetaxel;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Dans les demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

Il est à noter que l'abiratéron n'est pas autorisée à la suite d'un échec avec un inhibiteur de la synthèse des androgènes ou un inhibiteur du récepteur des androgènes de seconde génération s'ils ont été administrés pour le traitement du cancer de la prostate.

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

- ◆ en association avec la prednisone pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, chez les personnes :
 - dont la maladie a progressé pendant ou à la suite d'une chimiothérapie à base de docetaxel, à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse;
et
 - présentant un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Dans les demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie.

Il est à noter que l'abiratérone n'est pas autorisée à la suite d'un échec avec un inhibiteur de la synthèse des androgènes ou un inhibiteur du récepteur des androgènes de seconde génération s'ils ont été administrés pour le traitement du cancer de la prostate.

Toutefois, l'abiratérone demeure couverte par le Régime général d'assurance médicaments pour les personnes assurées ayant utilisé ce médicament au cours des 3 mois précédant le 2 juin 2014, en autant que le médecin fournisse la preuve d'un effet bénéfique par l'absence de la progression de la maladie et que le statut de performance selon l'ECOG demeure de 0 à 2.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'abiratérone est un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes et l'enzalutamide est un inhibiteur des récepteurs des androgènes. Ils sont indiqués pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez les patients qui sont asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après échec d'un traitement antiandrogénique ou chez les patients qui ont reçu une chimiothérapie à base de docetaxel. Ils sont d'ailleurs inscrits aux listes à la section des médicaments d'exception pour ces conditions. Cette réévaluation des indications de paiement de l'abiratérone et de l'enzalutamide est réalisée à l'initiative de l'INESSS dans un but de cohérence avec les recommandations émises pour l'apalutamide (Erleada^{MC}) pour le traitement du cancer de la prostate non métastatique.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Actuellement, il n'y a pas de données concernant l'efficacité et l'innocuité de l'abiratérone ou de l'enzalutamide pour le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique qui ont reçu de l'apalutamide à un stade non métastatique. Par ailleurs, certaines études tendent à montrer que l'efficacité de ces deux molécules est fortement limitée lorsqu'elles sont administrées l'une à la suite de l'autre, en raison d'une résistance croisée (Lebdai 2016, Shore 2018). Étant donné que l'apalutamide est une molécule qui appartient à la même famille que l'enzalutamide, il serait difficile de justifier l'utilisation de l'abiratérone ou de l'enzalutamide après celle de l'apalutamide. En conséquence,

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

l'INESSS est d'avis que l'usage de l'abiratéronne ou de l'enzalutamide à la suite d'un échec avec l'apalutamide ne doit pas être autorisé.

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

Du point de vue pharmacoéconomique, le changement proposé aux indications reconnues de ces produits n'entraîne pas de modification des conclusions des analyses appréciées 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 net, selon l'INESSS, la modification recommandée aux indications reconnues n'affecterait pas la pratique actuelle des médecins. Par conséquent, il n'y aurait pas d'impact financier sur le budget de la RAMQ.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre de modifier les indications reconnues de Xtandi^{MC} et de Zytiga^{MC} pour le traitement du cancer de la prostate métastatique. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La révision des indications reconnues pour le paiement permet d'assurer une cohérence avec les recommandations émises pour l'apalutamide dans les présents travaux.
- Ce changement n'entraînerait pas de modification des constats pharmacoéconomiques antérieurs et n'engendrerait pas d'impact budgétaire différentiel.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Lebdai S, Basset V, Branchereau J, et coll.** What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? *World J Urol* 2016;34(5):617-24.
- **Shore N, Heidenreich A, Saad F.** Predicting response and recognizing resistance: improving outcomes in patients with castration-resistant prostate cancer. *Urology* 2018;109:6-18.

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

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

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Précisions/listes/conditions
ASTELLAS	Xtandi	enzalutamide	Caps.	40 mg	Modification d'une indication reconnue - Avec conditions	Médicament d'exception Listes des médicaments Inscription d'Erleada ^{MC} sur les listes
BIOSYENT	Cysview	hexaminolévulinate (chlorhydrate d')	Trousse	100 mg	Refus d'inscription	Valeur thérapeutique Liste des médicaments – Établissements
JANSS. INC	Erleada	apalutamide	Co.	60 mg	Inscription – Avec conditions	Médicament d'exception listes des médicaments Atténuation du fardeau économique
JANSS. INC.	Zytiga	abiratéron (acétate d')	Co.	250 mg	Modification d'une indication reconnue - Avec conditions	Médicament d'exception Listes des médicaments Inscription d'Erleada ^{MC} sur les listes
JANSS. INC.	Zytiga	abiratéron (acétate d')	Co.	500 mg	Modification d'une indication reconnue - Avec conditions	Médicament d'exception Listes des médicaments Inscription d'Erleada ^{MC} sur les listes
KNIGHT	Probuphine	buprénorphine (chlorhydrate de)	Trousse (implants)	80 mg/implant	Inscription – Avec conditions	Médicament d'exception Listes des médicaments
PFIZER	Monoferic	fer-isomaltoside 1000	Sol. Inj. I.V.	100 mg (Fe)/mL	Inscription	Listes des médicaments
PURDUE	Penthrox	méthoxyflurane	Sol. pour Inh.	99,9 % (3 mL)	Refus d'inscription	Valeur thérapeutique Liste des médicaments – Établissements
PURDUE	Penthrox	méthoxyflurane	Sol. pour Inh. (Ap	99,9 % (3 mL)	Refus d'inscription	Valeur thérapeutique Liste des médicaments – Établissements
ROCHE	Gazyva	obinutuzumab	Sol. Perf. I.V.	25 mg/mL (40 mL)	Refus d'inscription	Médicament d'exception Ajout d'une indication reconnue Liste des médicaments – Établissements
ROCHE	Rituxan SC	rituximab	Sol. Inj. S.C.	120 mg/mL (13,4 mL)	Refus d'inscription	Valeur thérapeutique Liste des médicaments – Établissements
TEVA INNOV	Treanda	bendamustine (chlorhydrate de)	Pd. Perf. I.V.	100 mg	Inscription – Avec conditions	Médicament d'exception Ajout d'une indication reconnue Liste des médicaments – Établissements
TEVA INNOV	Treanda	bendamustine (chlorhydrate de)	Pd. Perf. I.V.	25 mg	Inscription – Avec conditions	Ajout d'une indication reconnue à Gazyva ^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements Médicament d'exception Ajout d'une indication reconnue Liste des médicaments – Établissements Ajout d'une indication reconnue à Gazyva ^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements
VERTEX	Orkambi	lumacaftor/ivacaftor	Co.	100 mg - 125 mg	Refus d'inscription	Valeur thérapeutique Listes des médicaments
VERTEX	Orkambi	lumacaftor/ivacaftor	Co.	200 mg - 125 mg	Refus d'inscription	Valeur thérapeutique Listes des médicaments

